

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1893

THÈSE

N°

79

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 28 Décembre 1893, à une heure

PAR

EDMOND GOURIN

Né à Châteauroux, le 14 Juin 1861.

DES

ACCIDENTS DUS A L'ANTIPYRINE

Président : M. DEBOVE, professeur.

Juges : MM.

{	JOFFROY, professeur.
	SCHWARTZ, agrégé.
	BALLET, »

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES

PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

4. Rue Antoine-Dubois, 4

1893

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

79

Année 1893

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 28 Décembre 1893, à une heure

PAR

EDMOND GOURIN

Né à Châteauroux, le 14 Juin 1861.

DES

ACCIDENTS DUS A L'ANTIPYRINE

Président : M. DEBOVE, professeur.

<i>Juges : MM.</i>	}	JOFFROY, professeur.
		SCHWARTZ, agrégé.
		BALLET, »

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES

PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

4. Rue Antoine-Dubois, 4

1893

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen	M. BROUARDEL
	Professeurs	MM.
Anatomie		FARABEUF.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale		BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD.
Pathologie médicale.		DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale		DEBOVE.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE.
Histologie.		CORNIL.
Opérations et appareils		MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie		TERRIER
Thérapeutique et matière médicale		POUCHET
Hygiène		LANDOUZY.
Médecine légale.		PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.		LABOULBÈNE.
		STRAUS.
		G. SEE.
Clinique médicale.		POTAIN.
		JACCOUD.
		HAYEM.
		GRANCHER.
Maladies des enfants		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		CHARCOT.
Clinique des maladies du système nerveux		LE FORT.
		DUPLAY.
Clinique chirurgicale		LE DENTU.
		TILLAUX.
Clinique des maladies des voies urinaires		GUYON.
Clinique ophthalmologique.		PANAS.
Clinique d'accouchement.		TARNIER.
		PINARD.

Professeurs honoraires :

MM. SAPPEY, HARDY, PAJOT, REGNAULD, VERNEUIL.

Agrégés en exercice :

MM. ALBARAN	MM. DELBET	MM. MARIE	MM. RICARD
ANDRE	FAUCONNIER	MAYGRIER	ROGER
BALLET	GAUCHER	MENETRIER	SCHWARTZ
BAR	GILBERT	NELATON	SEBILEAU
BRISAUD	GLEYS	NETTER	TUFFIER
BRUN	HEIM	POIRIER, chef	VARNIER
CHANTEMESSE	JALAGUIER	des travaux	VILLEJEAN
CHARRIN	LEJARS	anatomiques	WEISS
CHAUFFARD	LETULLE	QUENU	
DEJERINE	MARFAN	REITTERER	

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

Nous sommes heureux, en terminant nos études médicales, de remercier nos maîtres dans les hôpitaux : MM. les D^{rs} Dejerine, Monod, Jalaguier, Broca, MM. les professeurs Terrier, Lannelongue, Pinard, des bons conseils qu'ils ont bien voulu nous donner et de la bienveillance qu'ils nous ont témoignée.

Nous n'oublierons jamais les années que nous avons passées dans le service de notre excellent maître M. le professeur Debove. Après les marques d'intérêt qu'il nous a données à maintes reprises, il veut bien nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse ; qu'il nous permette de lui exprimer ici nos sentiments de vive et respectueuse reconnaissance.

Introduction

L'antipyrine a été découverte par le Dr Knorr, de Munich, en 1883, en faisant réagir l'iodure de méthyle sur le produit de condensation de la phénylhydrazine et de l'éther acétylacétique, produit de condensation qu'il appela méthoxyquinizine, désignant sous le nom de quinizine un noyau hypothétique. L'antipyrine était alors la diméthoxyquinizine ayant pour formule $C^{11} H^{12} Az^3O$.

Dans la suite de ses travaux, Knorr fut conduit à considérer le produit de condensation de la phénylhydrazine et de l'éther acétylacétique comme étant la phénylméthylpyrazolone et l'antipyrine devint alors la phényldiméthylpyrazolone.

Nous ne parlerons pas des détails de sa préparation ni de ses propriétés physiques et chimiques.

Elle a été étudiée en 1884 par Filehne d'Erlangen et cette même année vulgarisée en France par les travaux de M. le professeur G. Sée, de MM. Huchard, Dujardin-Beaumetz, Lépine, etc.

Préconisée d'abord comme antithermique, puis comme analgésique, d'où ses deux noms d'antipyrine et d'analgésine, et destinée par conséquent

à combattre deux éléments morbides si fréquents, la fièvre et la douleur, l'antipyrine devait nécessairement prendre une grande place dans la thérapeutique.

Aussi un nombre considérable de médecins se mirent à l'essayer et l'on devait s'attendre à en voir bientôt signaler les abus et par suite les inconvénients.

En effet, dès 1884, année même de son emploi thérapeutique, différents auteurs observent des accidents. Ce sont d'abord des éruptions cutanées (Ernst, Bielschowsky, Strauss, Debove, etc.), puis des troubles digestifs (Guttmann, Falkenheim, Huchard, Denux, etc.), des cas de collapsus avec hypothermie (Pribram, Strauss, Gœtze, Huchard, Demme, Debove, Hay, Schultz, etc.).

Depuis cette époque, les observations se sont multipliées, et actuellement il n'est pour ainsi dire aucun organe sur lequel on n'ait constaté quelque désordre causé par l'antipyrine.

Nous avons réuni tous les travaux que nous avons pu trouver sur ce sujet, et nous avons cherché, d'après ces données, à décrire les différents accidents dus à l'antipyrine.

Les troubles que ce médicament peut déterminer ne sont pas toujours localisés à un seul organe et l'on peut voir par exemple des troubles digestifs en même temps que des accidents cutanés, nerveux, etc.; cependant, pour la clarté du sujet, nous adopterons la description de ces accidents par organe ou système et nous exposerons successivement les accidents cutanés, puis les troubles de l'appar-

reil digestif, de l'appareil respiratoire, de l'appareil urinaire, de l'appareil circulatoire et du système nerveux.

Nous examinerons ensuite comment ces faits se groupent ou se combinent le plus fréquemment dans la clinique et nous chercherons à établir les formes de l'antipyrinisme.

Dans un autre chapitre nous essaierons d'en esquisser la pathogénie ou tout au moins de rapporter les diverses théories qui ont été émises sur ce sujet.

Accidents cutanés

ERUPTIONS. — Des divers accidents dus à l'antipyrine, les plus fréquents sont les symptômes cutanés. Ils consistent en éruptions de formes diverses, le plus souvent des érythèmes (rubéoliformes, morbilliformes, scarlatiniformes), de l'urticaire et plus rarement des éruptions vésiculeuses, bulleuses et purpuriques.

La forme érythémateuse simple est caractérisée par des taches rouges plus ou moins étendues, tantôt diffuses, tantôt nettement figurées, ordinairement circulaires, disparaissant sous la pression du doigt. Cet érythème est de courte durée, ne s'accompagne pas de phénomènes généraux et n'est suivi d'aucune desquamation.

L'éruption morbilliforme est de toutes les éruptions antipyriniques celle qu'on observe le plus souvent. Elle a été décrite avec soin par Falk.

Elle est constituée par des papules à peine saillantes, de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'une lentille, de forme ronde ou irrégulière, et dans ce derniers cas l'irrégularité est due à la confluence des éléments. Leur couleur présente des nuances variables allant du rouge clair au rouge sombre, et elle s'efface sous la pression du doigt. Parfois, au centre de la papule, on trouve une petite vésicule. Les papules sont toujours séparées par de la peau normale, cependant à leur périphérie la peau est quelquefois jaunâtre. Sur les régions atteintes, on constate non seulement de l'hyperhémie, mais aussi une légère transsudation.

L'érythème scarlatiniforme est caractérisé par de larges taches rouges avec un pointillé plus foncé ; ces taches s'effacent momentanément sous la pression du doigt.

L'éruption urticarienne peut prendre toutes les formes diverses et variées de l'urticaire. Elle s'en distinguerait d'après certains auteurs par la longueur de sa durée. En effet, tandis que l'urticaire a pour caractère principal de disparaître en quelques heures, l'éruption ortiée de l'antipyrine dure souvent plusieurs jours.

L'éruption vésiculeuse antipyrinique est formée de vésicules comparables à celles de l'herpès, de la miliaire blanche ou de la varicelle.

Les diverses éruptions que nous venons de décrire ne sont pas toujours à l'état isolé et on peut voir sur le même individu une espèce d'érythème polymorphe formé de taches, de papules et de vésicules ; ce polymorphisme du reste est un caractère des dermatites toxiques.

Les éruptions antipyriniques de forme bulleuse et purpurique sont rares.

Dans la forme bulleuse, le diamètre des bulles peut atteindre celui d'une pièce de 5 fr. (Petrini; observ. n° 11).

Dans la forme purpurique, les taches peuvent prendre l'aspect de véritables ecchymoses (Grandclément. Obs. n° 12).

Le siège de ces éruptions est très variable. Dans certains cas, les éléments sont localisés en un point, ou dispersés sur les membres ou sur le tronc ; dans d'autres, l'éruption est généralisée mais particulièrement marquée sur les membres dans le sens de l'extension et souvent même confluyente sur les articulations.

Pour certains auteurs (Cahn, Alexander, Ernst), la face serait rarement atteinte ; pour d'autres, au contraire (Cattani, Sara Welt), elle l'est presque toujours et l'on a même observé des cas d'éruption morbilliforme géné-

ralisée avec prédominance à la face (Perret et Devic).

La paume des mains et la plante des pieds sont le plus souvent respectées, cependant Veiel rapporte un cas d'éruption antipyrinique, dans le lequel ces régions étaient couvertes de larges plaques ortigées.

Le moment de l'apparition de l'éruption n'a rien de fixe. Elle se montre en effet à des époques extrêmement variables : tantôt quelques minutes ou quelques heures après l'ingestion de la première dose du médicament, tantôt lorsque le malade prend déjà de l'antipyrine depuis plusieurs jours.

La durée est aussi d'une grande variabilité. Elle peut être de une ou deux heures ou de plusieurs jours. La durée moyenne est de 3 à 5 jours, au bout desquels l'éruption pâlit et s'efface progressivement.

L'éruption antipyrinique n'est généralement suivie d'aucune desquamation, cependant on a plusieurs fois observé une légère desquamation furfuracée et même par grandes lamelles comme dans la scarlatine.

Spitz rapporte un cas de desquamation par lambeaux qui mettaient à nu des surfaces un peu suintantes.

Les taches érythémateuses déterminent parfois une pigmentation de la peau qui dure quelques jours ou même persiste plusieurs mois (Pétrini, Lemonnier).

Si plus tard, quand la pigmentation a disparu, on administre de nouveau une dose d'antipyrine au malade, il est curieux de noter que l'ingestion du médicament est encore suivie de l'apparition de taches érythémateuses, ces taches peuvent être plus nombreuses que la première fois, mais toujours il en existe là où l'on en avait noté lors du premier accident. Ces taches s'observent de préférence sur les régions qui sont le siège d'une constriction prolongée par un bandage ou une ceinture (H. Fournier).

Nous devons ajouter que l'antipyrine ne détermine pas toujours la même éruption chez la même personne. Ainsi on pourra observer une première fois un érythème morbilliforme, et plusieurs mois après, si le malade vient à prendre une nouvelle dose de ce médicament, ce sera un érythème scarlatiniforme qui se développera.

Les éruptions antipyriniques sont le plus souvent apyrétiques, plusieurs fois cependant on a observé une température de 39° à 40°. Dans ce cas, l'éruption mobiliforme peut en imposer pour une véritable rougeole, surtout si elle est accompagnée de catarrhe oculo-nasal comme nous en avons trouvé plusieurs observations.

Elles sont d'un pronostic bénin, mais peuvent s'accompagner de quelques phénomènes désagréables tels que sensations de brûlure, de prurit et quelquefois de démangeaisons assez intenses pour empêcher le sommeil.

Elles peuvent être aussi la cause occasionnelle d'une véritable dermatose. Ainsi Gœtz vit chez un typhique une éruption antipyrinique accompagnée de très vives démangeaisons se transformer en un eczéma croûteux qui persista quatre semaines après le début de la convalescence.

Enfin, chez les malades affaiblis, phtisiques, typhiques, qui ont des lésions de décubitus, elles peuvent être le point de départ d'escharres.

Les affections avec lesquelles on est le plus exposé à confondre les éruptions antipyriniques, sont l'érythème polymorphe, la rougeole et la scarlatine. La description que nous avons donnée de ces éruptions permet de comprendre l'erreur dans laquelle peut tomber un esprit non prévenu.

Il est juste de dire toutefois que dans la grande majorité des cas, on peut arriver à éviter cette erreur

en s'appuyant, outre la connaissance de l'absorption du médicament, d'une part, sur l'examen attentif de l'éruption en elle-même, et, d'autre part, sur la recherche des symptômes généraux. Nous avons vu que les éruptions antipyriniques ne s'accompagnent pas le plus souvent de symptômes généraux. Cependant nous avons cité des observations dans lesquelles ils existaient d'une façon manifeste.

Mais, et c'est sur ce point que nous voulons insister, ces symptômes généraux sont presque toujours hors de proportion sinon en discordance absolue avec la forme de l'éruption. C'est ainsi que l'on observera une éruption scarlatiniforme avec un catarrhe oculonasal qui ferait bien plus penser à la rougeole.

Il est juste de dire que dans certains cas, les symptômes généraux et l'aspect de l'éruption concordent assez exactement pour que l'erreur soit possible, à un premier examen du moins; presque toujours, le siège de l'éruption, l'ordre dans lequel elle a envahi les diverses régions malades, certains petits détails de configuration et de couleur, quelquefois le polymorphisme, permettent en général de faire le diagnostic exact. On peut voir, pour ne citer que quelques exemples, une éruption morbilliforme siéger exclusivement aux membres inférieurs et au tronc ou commencer par eux, ou bien un mélange de taches scarlatineuses et de papules morbilliformes.

Enfin, lorsqu'on a été obligé de rester dans le doute le premier jour où l'on a constaté l'éruption, il est rare que ce doute persiste plus de 24 heures, car après ce moment, si l'éruption n'est pas éteinte, les autres symptômes dus à l'antipyrinisme ont disparu et l'erreur n'est plus guère possible.

ŒDÈMES. — En plus des éruptions l'antipyrine peut

provoquer des œdèmes, qui sont le plus souvent localisés dans les régions où la peau est doublée d'un tissu cellulaire lâche, facilement extensible, et principalement à la face. Les paupières peuvent être assez gonflées pour qu'il y ait une certaine difficulté à les ouvrir; les lèvres sont projetées en avant, doublées de volume. Enfin on a signalé de l'œdème des mains et des avant-bras, des pieds, de l'œdème du prépuce et du scrotum.

Ces œdèmes peuvent être accompagnés ou non d'érythèmes. Le degré de l'inflammation œdémateuse n'est pas en rapport avec l'intensité de l'éruption. Ainsi Leroux a vu deux cas d'œdème de la face, des mains et des pieds, l'un avec roséole légère, l'autre avec roséole confluente, l'éruption siégeant surtout aux régions œdématisées.

Nous devons ajouter que ces œdèmes se produisent en dehors de toute albuminurie.

Ces divers accidents cutanés, de même du reste que tous les accidents dont nous aurons à parler, suivent l'absorption du médicament, quelle qu'ait été la voie d'introduction. Mais en plus l'injection hypodermique d'antipyrine peut déterminer des accidents locaux dont nous voulons dire quelques mots. L'injection toujours douloureuse provoque parfois des abcès, des suffusions sanguines et des névrites (Arnozan).

Après trois injections de 0,50 centigr. d'antipyrine, Mazzoti vit survenir dans la région de l'injection une éruption papuleuse, qui, quatre jours après la cessation du médicament, se changea en un zona.

Enfin, M. Hays, en 1887, et M. le prof. Verneuil, en 1891, ont signalé, le premier un cas, le second deux cas de gangrène locale, débutant au point d'injection. Hays affirme qu'il ne devait incriminer, ni

la solution, ni la seringue. L'un des malades de M. Verneuil était atteint d'asphyxie locale des extrémités, et quelques mois après la plaque de sphacèle consécutive à l'injection d'antipyrine, apparut une seconde escharre, qu'il a fallu attribuer non à l'antipyrine, mais à la maladie de Raymond. Il est possible que la production de la première escharre soit susceptible de la même explication.

Il est bien évident qu'en dehors de certains cas particuliers, comme ceux que nous venons de citer, l'observance rigoureuse de toutes les précautions antiseptiques, mettra à l'abri de ces complications locales.

SUEURS. — L'antipyrine provoque souvent une hypersécrétion sudorale dont l'intensité varie avec les susceptibilités individuelles. Chez quelques sujets prédisposés, Gœtze a vu l'antipyrine déterminer des sueurs assez profuses pour nécessiter à plusieurs reprises, dans l'espace de quelques heures, le changement de la literie et du linge de corps.

Ces sueurs exagérées s'observent souvent chez les malades atteints de fièvre typhoïde ou de phtisie pulmonaire et peuvent être une cause d'adynamie. Ainsi Barié dit que certains typhiques traités par l'antipyrine ont des sueurs en telle abondance qu'ils semblent sortir d'un bain de vapeur et que leur état de faiblesse peut devenir inquiétant.

Secrétan a cru remarquer que les sueurs étaient plus fortes chez les typhoïdiques que chez les phtisiques.

Appareil digestif

BOUCHE. — L'antipyrine administrée soit en potion, soit en cachet, peut déterminer une stomatite s'étendant à toutes les régions de la cavité buccale ou se localisant à la langue, aux joues, au voile du palais. Elle a été signalée par Bourns, Short, Salinger, et nous en rapportons nous-même un cas que nous avons observé (obs. 19).

Cette stomatite s'annonce par une sensation de chaleur, par des picotements ou des démangeaisons, qui apparaissent presque toujours quelques minutes après l'ingestion du médicament.

Ces phénomènes sont bientôt suivis par l'apparition d'une rougeur intense des muqueuses et d'un gonflement plus ou moins considérable.

Par suite de ce gonflement les lèvres sont projetées en avant, la langue paraît plissée et porte les empreintes des dents. Il est très rare de voir, comme dans le cas rapporté par Salinger, les lèvres atteindre trois fois leur volume normal et la langue être gonflée au point de faire saillie hors de la bouche.

Par suite de l'érythème, les glandules ou les papilles, selon la région, sont visibles sur la muqueuse.

Le plus souvent on voit apparaître de petites taches opalescentes analogues aux plaques muqueuses, qui, en se réunissant, peuvent prendre l'aspect de fausses membranes. Ces membranes enlevées par une légère traction, laissent voir la muqueuse d'une couleur rouge intense et légèrement ulcérée. Dans certains cas, il se fait une

éruption de vésicules semblables à celles de l'herpès ou de véritables bulles (Veiel). Enfin, dans le cas déjà signalé de Salinger, non seulement il y eut formation de fausses membranes, mais aussi de nombreux abcès siégeant à la base de la langue, dans les gencives et les amygdales, abcès que Salinger n'attribue d'ailleurs pas à l'antipyrine, mais à une infection secondaire. Tous ces phénomènes s'accompagnent de douleurs qui rendent la mastication très pénible,

La durée de cette stomatite est variable, elle est d'un septenaire; dans le cas que nous rapportons elle fut de 10 jours.

Chez le malade (obs. 19) que nous avons pu suivre, la stomatite a pris chaque fois les caractères de la stomatite impétégineuse. Et fait sur lequel nous ne voudrions pas insister plus que de raison, les cultures des exsudats ont fourni surtout du staphylocoque doré, comme MM. Sevestre et Gastou l'ont observé dans cette variété de stomatite à l'hôpital Trousseau.

PHARYNX. — Lorsque l'inflammation se propage à la muqueuse du pharynx, celle-ci prend le même aspect que la muqueuse buccale et l'on observe des phénomènes douloureux de la déglutition.

ŒSOPHAGE. — L'œsophage lui-même pourrait être atteint si nous nous en rapportons à Dumolard.

« L'usage prolongé de l'antipyrine fait quelquefois naître une véritable inflammation des muqueuses du gosier et de l'œsophage et cette inflammation se traduit par une expectoration abondante de mucosités, par une sensation de chaleur âcre avec douleur rétro-sternale et par une gêne de la déglutition.

Trois fois, sur 34 malades traités par l'antipyrine, cette œsophagite superficielle s'est déclarée à la fin du

traitement et a incommodé mes malades pendant un septenaire. »

ESTOMAC. — Il n'est pas rare d'observer, après absorption d'antipyrine, du pyrosis, des pesanteurs stomacales, de l'anorexie, des nausées et enfin des vomissements. Ce sont surtout les vomissements qui ont été signalés par le plus grand nombre d'auteurs.

D'après Bielschowski, ils surviendraient dans le quart des cas où l'antipyrine est administrée par les voies supérieures.

Pour Pusinelli, ils seraient plus fréquents chez les femmes (30 0/0) que chez les hommes (8 0/0).

Ce sont généralement les gens affaiblis, les phthisiques, les typhiques, qui supportent mal l'antipyrine (Falk).

Les vomissements ont une durée et une intensité variables et indépendantes de la dose d'antipyrine. D'après les observations que nous avons trouvées, nous pouvons dire qu'ils sont en général sans gravité, et nous devons citer comme des exceptions les cas suivants : Egan vit après l'administration de deux doses d'antipyrine de 0,20 centigr. chaque, survenir, chez un enfant de 7 ans, des vomissements ayant duré 8 heures, avec dépression de l'activité cardiaque et collapsus. Mitchell observa également, après la dose de 4 grammes donnés en trois fois à une heure d'intervalle, des vomissements d'une durée de 12 heures avec irrégularités du cœur et sueurs profuses.

Le plus souvent les vomissements surviennent aussitôt après l'ingestion de l'antipyrine ; parfois 5 à 7 heures après (Muller).

D'après Combemale, l'usage continu et prolongé de l'antipyrine pourrait donner lieu à des symptômes d'ulcère rond. En effet, sous le nom d'antipyrinisme chronique, il a publié l'observation d'une femme de

38 ans, rhumatisante, qui, ayant pris l'habitude d'ingérer chaque jour un ou deux, et quelquefois trois grammes d'antipyrine, présenta, au bout de quatre ans de cet usage, les signes d'un ulcère stomacal, avec toux pharyngée, faiblesse musculaire générale, agitation nocturne, aménorrhée. Tous ces symptômes disparurent progressivement après la suppression graduelle de l'antipyrine.

Cette action irritante de l'antipyrine sur l'estomac ne nous paraît pas en rapport avec l'observation, que nous citons plus loin, d'une femme atteinte de gastrite chronique, qui put supporter pendant longtemps de fortes doses d'antipyrine sans aucun inconvénient.

INTESTIN. — L'intestin n'est généralement pas influencé par l'antipyrine. Cependant on a signalé parfois de la constipation (Ogilvey) et plus souvent de la diarrhée (Muller, Laborde).

A ces troubles digestifs nous ajouterons ceux des glandes salivaires. Bourns a signalé une salivation exagérée et Duffus un gonflement des deux parotides simulant les oreillons.

Appareil respiratoire

L'influence de l'antipyrine sur l'appareil respiratoire se traduit par une inflammation de la muqueuse pituitaire qui provoque, tantôt une simple sécheresse du nez, tantôt des éternûments plus ou moins répétés avec écoulement de mucus donnant l'apparence d'un coryza intense. Ce coryza est souvent accompagné de larmoiement avec injection des conjonctives. Il se déclare en général quelques minutes après l'absorption du médicament et ne dure pas plus de deux heures. Presque toujours on observe en même temps de la rougeur congestive ou de l'œdème de la face ou bien encore un érythème plus ou moins généralisé. Dans les observations que nous avons trouvées, la dose d'antipyrine a toujours été faible, 0,25 à 0,50 centigr.

L'antipyrine peut encore déterminer une irritation du larynx avec raucité de la voix ou même aphonie passagère (Monod) ; de l'œdème de la glotte donnant lieu à des accès de dyspnée ou de toux. Sturge signale le cas d'un malade dont la respiration était si laborieuse, qu'il ne pouvait rester couché et craignait à chaque instant de suffoquer. De plus ce malade avait des quintes de toux suivies d'une expectoration muqueuse abondante.

Appareil urinaire

On a noté une diminution souvent considérable ou même une suppression complète de la sécrétion urinaire, et quelquefois de l'albuminurie.

Biggs a observé, chez un homme de 35 ans qui avait absorbé 4 grammes d'antipyrine en l'espace de 30 heures, une coloration olivâtre de l'urine analogue à celle que donne l'acide phénique, de plus il constata la présence d'albumine, de globules rouges et de nombreux cylindres hyalins. Au bout de 48 heures tout avait disparu. Quelques mois avant un médecin avait examiné l'urine sans y rien découvrir d'anormal.

Drasche a constaté chez des tuberculeux, après un ou deux jours de traitement par l'antipyrine, sept fois une diminution très marquée de la miction et deux fois une rétention d'urine ayant duré 24 heures.

M. L. Thompson a observé l'albuminurie avec œdème des membres inférieurs et des paupières chez un tabétique qui prenait chaque nuit de l'antipyrine pour calmer ses douleurs. L'albumine et l'œdème disparurent dès qu'il fit cesser le médicament.

Salinger constata à plusieurs reprises, chez une femme atteinte de néphrite interstitielle, une augmentation de l'albumine dans l'urine à la suite de l'ingestion d'une très faible dose d'antipyrine (0,25 centigr.) ; il y eut même une fois presque de l'anurie pendant 36 heures ; (un cathétérisme fait au bout de ce temps ne donna

que 150 cc. d'une urine très albumineuse, sans cylindres). La malade eut en même temps un gonflement énorme des lèvres, de la langue, du pharynx, et tomba dans un état comateux.

Enfin Raulin a observé, après l'administration de 2 grammes d'antipyrine en quatre doses, la suppression complète des urines avec accidents fébriles violents; frissons, claquements de dents, délire, vomissements; température, 39°3.

Le lendemain l'urine, encore très diminuée, contenait des débris de tubuli.

Appareil circulatoire

L'antipyrine produit parfois de violentes palpitations surtout chez les personnes atteintes d'affections cardiaques, mais le plus souvent de l'affaiblissement de l'impulsion du cœur au point que dans certains cas il semble avoir cessé de battre. Le pouls devient petit, accéléré, parfois irrégulier.

Ces phénomènes s'accompagnent souvent de cyanose de la face et des extrémités avec refroidissement.

L'antipyrine peut abaisser la température des fébricitants au-dessous de la normale ; cette hypothermie peut descendre jusqu'à 35°, 34° et même 33°, et il n'est pas rare de voir survenir dans ces cas des phénomènes de collapsus. Ces accidents s'observent surtout chez les typhiques, les tuberculeux à la dernière période, l'infection puerpérale, etc.

Les malades ont des sensations pénibles, de l'anxiété précordiale, du vertige, de la défaillance et une dyspnée marquée.

Puis ils tombent dans un état de somnolence d'où il est souvent difficile de les tirer ou dans un état comateux qui peut aller jusqu'au collapsus.

D'autres fois, au lieu de ces phénomènes de dépression, on observe de nombreux troubles nerveux, sensitifs et sensoriels sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir.

Les phénomènes de collapsus ne se prolongent géné-

ralement pas au delà de quelques heures, quelquefois même ils disparaissent en quelques minutes.

Au lieu d'hypothermie, l'antipyrine détermine quelquefois un certain degré d'hyperthermie, et les auteurs qui ont signalé ce phénomène l'ont désigné sous le nom d'action contraire ou d'action paradoxale. L'élévation de la température se fait avec frissons, sensation de chaleur dans la tête et elle peut atteindre 41° 5.

Système nerveux

TROUBLES DE L'INTELLIGENCE. — On a signalé du délire le plus souvent calme, quelquefois de l'inconscience momentanée ou de l'affaiblissement de la mémoire (Jennings); Hardy a même observé un cas d'amnésie complète qui dura 18 heures.

TROUBLES DE LA SENSIBILITÉ GÉNÉRALE. — On a constaté des cas d'anesthésie ou d'hyperesthésie ordinairement localisée à une partie du corps. Dans un cas rapporté par Guttman, le malade racontait qu'il n'avait plus la sensation de ses doigts et de ses orteils et que sa langue lui paraissait lourde comme du plomb. D'autres fois l'antipyrine a provoqué des douleurs ou de véritables névralgies. Ainsi Brandenberg rapporte l'observation d'un rhumatisant qui, cinq minutes après l'ingestion de un gramme d'antipyrine, fut pris de céphalalgie, de douleurs dans toute la mâchoire inférieure, d'élancements en arrière et à l'intérieur des oreilles, symptômes qui disparurent en trois ou quatre heures. Les mêmes symptômes se reproduisirent quelque temps après lorsque le malade ingéra de nouveau de l'antipyrine.

TROUBLES DES ORGANES SENSORIELS. — Les troubles de la vue ne sont pas rares. Guttman rapporte l'observation d'un malade qui, par moments, croyait avoir devant les yeux un voile impénétrable et d'autres fois voyait les objets en double et en triple et renversés.

Un autre malade a été pris d'une amaurose subite qui dura une minute.

Les bourdonnements d'oreilles sont assez fréquents. Leur intensité est parfois telle qu'on est obligé de suspendre la médication antipyrinique. On a signalé plusieurs fois de la dureté de l'ouïe (Lutaud).

Le goût et l'odorat sont exceptionnellement touchés, cependant dans un cas de Sturge le malade ressentit d'une façon intermittente une saveur et une odeur métallique, qu'il comparait à celles du cuivre.

TROUBLES DU MOUVEMENT. — Nous avons trouvé dans plusieurs observations de la parésie ou de la contraction de certaines régions du corps. Wingrave a observé, chez une femme qui avait pris un gramme d'antipyrine, de l'impuissance du côté gauche et de la faiblesse du côté droit. Cet état ne persista du reste que dix minutes. Short, après une dose de 0,50 centigr. d'antipyrine, a constaté un commencement de raideur douloureuse dans les muscles du cou et des épaules. Salinger, des contractions spasmodiques de la nuque et de la face, en même temps que des spasmes du larynx donnant lieu à des accès de suffocation.

Plusieurs auteurs ont noté des tremblements, des convulsions épileptiformes; Weil, Humbert-Mollière en ont observés chez des malades atteints de fièvre typhoïde soumis à la médication antipyrinique.

Tuczek a vu survenir de l'épilepsie chez un enfant de 4 ans, jusque-là bien portant, à qui il avait prescrit, pour calmer la toux, 1 gr. 20 d'antipyrine à prendre en trois fois dans les 24 heures.

Cet enfant eut d'abord des vomissements, puis tomba dans un état de somnolence qui se changea en un sommeil profond. Bientôt survinrent des phénomènes d'excitation motrice désordonnée, de fréquentes convulsions

épileptiformes en série, tantôt généralisées, tantôt limitées à un seul côté du corps, des contractures musculaires, des grincements de dents, de la jactitation, une respiration irrégulière, de l'arythmie du cœur et de la dilatation de la pupille.

Il y avait en même temps un exanthème maculeux. Au bout de trois jours l'intelligence commença à s'éclaircir et la guérison fut bientôt complète et persistante.

Enfin il n'est pas rare de voir apparaître des phénomènes de dépression, affaiblissement subit des forces, somnolence, état comateux, et c'est exceptionnellement qu'on a signalé du coma véritable susceptible de se terminer par la mort. Nous aurons à revenir sur ce dernier point et à examiner si dans les cas de coma mortel on doit incriminer l'antipyrine ou le processus morbide contre lequel elle devait lutter.

Formes cliniques

Nous avons passé en revue les différents accidents qui peuvent succéder à l'absorption de l'antipyrine. Pour notre description, nous avons été obligé de les isoler, et ils peuvent en effet se présenter séparément : chez tel malade on verra survenir un érythème, chez un autre de l'œdème, chez un troisième de la stomatite. Mais, souvent plusieurs de ces accidents s'ajoutent les uns aux autres et se combinent de façons assez variables.

Cependant, quand on relit les observations on voit qu'il est possible de les ramener à deux groupes, qui sont différents, et par la nature, et par l'intensité des symptômes.

Dans un premier groupe d'observations, on trouve des érythèmes, des œdèmes localisés, de la stomatite, de la rougeur de la gorge, des nausées, du pyrosis, du coryza, de la laryngite ; tous ces accidents peuvent être gênants pour le malade, mais ne doivent être nullement inquiétants pour le médecin. Ils sont d'ailleurs de courte durée, ne s'accompagnent pas ordinairement de symptômes généraux et comportent par conséquent un pronostic aussi bénin que possible. A cet aspect clinique, qui est le plus fréquent, nous donnerons le nom d'antipyrinisme léger.

Dans un autre groupe qui comprend un plus petit nombre d'observations — nous en avons trouvé environ 30 cas, tandis que les autres ne se comptent plus. —

les malades sont pris subitement de malaise, de vertige, de sensation générale de refroidissement et souvent de syncope ; d'autres fois, il n'y a pas syncope, mais le malade tombe rapidement dans la somnolence, la torpeur, le coma, quelquefois même dans le collapsus avec hypothermie. Dans d'autres observations, ces troubles sont moins marqués, mais il existe un degré assez notable de prostration qui s'accompagne de troubles urinaires tels que l'oligurie et l'anurie, de troubles digestifs sérieux tels que les vomissements, de troubles nerveux, affaiblissement passager de la mémoire, diminution de l'activité intellectuelle, anesthésie, hypérésie, convulsions, etc.

C'est là ce que nous pouvons appeler l'antipyrinisme grave. Il faut bien savoir cependant que ce terme d'antipyrinisme grave indique simplement qu'il s'agit d'accidents sérieux, souvent à grand fracas, et n'implique pas la gravité du pronostic. Les symptômes inquiétants que l'on observe disparaissent en général en quelques minutes, ou tout au moins en quelques heures, sous l'influence de stimulants.

On a cependant signalé quelquefois la mort à la suite, soit de l'ingestion d'une seule dose d'antipyrine, soit après l'administration plus ou moins prolongée de ce médicament. C'est ainsi que Barrs a vu mourir une femme atteinte d'infection puerpérale et qui avait pris 3 gr. 50 d'antipyrine en trois heures ; Suchard, un phthisique atteint de pleurésie qui avait absorbé pendant la nuit 0,75 centig. d'antipyrine ; Bouveret un pneumonique ; Weil et Chabannes virent succomber avec des convulsions suivies de collapsus un typhique qui avait pris, dans sa rechute de fièvre typhoïde, 25 gr. d'antipyrine en 7 jours ; alors que dans la première atteinte il avait bien supporté 38 gr. en treize jours.

Humbert-Mollière enfin cite deux cas de mort au cours de la fièvre typhoïde.

Ces six observations sont les seules que nous ayons trouvées au cours de nos recherches, et dans toutes il est bien difficile de savoir la part qui doit revenir à l'antipyrine et celle qui doit revenir à la maladie. La plupart des auteurs restent dans le doute à ce sujet, et on nous permettra de ne pas suivre l'exemple de Barrs, qui, dans le cas observé par lui, a vu mourir la malade 32 heures après l'administration du médicament, a trouvé, à l'autopsie la rate tuméfiée, contenant des infarctus volumineux, plusieurs petits infarctus dans les reins et n'hésite pas néanmoins à attribuer la mort plutôt au médicament qu'à la maladie.

Causes de l'antipyrinisme

Comment peut-on expliquer tous ces accidents ?

Peut-on invoquer la mauvaise qualité du médicament ? Nous ne le pensons pas, car la même antipyrine peut déterminer des accidents chez une personne et rester inoffensive chez une autre. Ainsi Rapin (obs. 57) essaya sur lui-même, sans ressentir aucun inconvénient, une antipyrine qui avait déterminé, chez un de ses malades, des accidents fébriles violents, des vomissements et des phénomènes de collapsus.

On ne peut invoquer davantage l'emploi de trop fortes doses, puisqu'il suffit quelquefois d'une dose minime (0,25), pour produire des accidents graves.

Pourtant, dans certains cas, les accidents semblent devoir être attribués à une accumulation de l'antipyrine dans l'organisme. Ainsi des malades supportent très bien la médication pendant 10 ou 15 jours, puis, sans que la dose ait été augmentée, on voit apparaître une éruption ou tout autre accident. Ce fait ne doit pas nous surprendre, car on sait que les éruptions dues au copahu ne paraissent en général qu'après plusieurs jours de traitement.

Un fait intéressant à noter, c'est que du jour où les accidents se sont montrés, on a beau suspendre l'antipyrine pendant plusieurs jours ou plusieurs mois, la sensibilité au médicament persiste, et dès qu'on reprend la médication, les mêmes troubles reparaissent.

Ne trouvant ni dans la dose, ni dans la qualité du médicament l'explication des accidents qu'on constate à la suite de son administration, on a émis un certain nombre de théories qui font entrer en jeu, soit la suceptibilité du malade, soit l'action physiologique du médicament.

D'après Behrend, les substances médicamenteuses produiraient des modifications dans le sang ; elles donneraient naissance à des substances toxiques ou toxines, qui, agissant sur les centres nerveux, provoqueraient la fièvre, l'abattement, etc. L'exanthème, le coryza et autres phénomènes locaux seraient les symptômes d'une véritable intoxication.

M. le Professeur Grancher, dans une leçon clinique sur les éruptions médicamenteuses (Bulletin médical, 8 avril 1891), accepte en principe la théorie de Behrend ; mais pour expliquer la production quelquefois très rapide des phénomènes d'intoxication, il ajoute : « on peut supposer que le médicament provoque la mise en action de toxines préexistantes dans le sang ou dans les tissus, toxines qui étaient pour ainsi dire à l'état latent et qui n'attendaient qu'une occasion pour entrer en jeu. »

Pour MM. Brocq et Besnier, ce sont les prédispositions individuelles qui jouent le rôle important dans l'apparition des éruptions médicamenteuses. Le médicament n'est qu'une cause occasionnelle réveillant la disposition de l'organisme à une dermatose donnée (Brocq).

Nous avons relevé cependant des cas dans lesquels les éruptions survenues chez le même malade à des époques assez éloignées, ont revêtu des caractères différents tels, qu'il y eut une première fois une éruption scarlatiniforme et une autre fois une éruption rubéoliforme ou urticarienne.

En admettant d'ailleurs que cette explication soit applicable aux éruptions, on ne voit pas pourquoi le même malade aurait une première fois les accidents d'antipyrinisme bénin et une autre fois les accidents d'antipyrinisme grave ou inversement.

Outre la prédisposition individuelle aux dermatoses, M. H. Fournier suppose que pour produire les éruptions antipyriniques, il semble nécessaire que l'organisme devienne « tout à coup saturé » par le médicament au point de ne pouvoir admettre la plus petite dose nouvelle sans accuser son intolérance par une poussée à la peau.

Cette saturation de l'organisme ne pourrait survenir qu'à la suite d'une élimination incomplète, ou trop lente dans le cas d'absorption d'une seule dose. Mais les accidents apparaissent chez les malades à un moment où un autre individu n'aurait pas encore éliminé l'antipyrine absorbée. On ne peut donc les mettre sur le compte de la lenteur de l'élimination. Quant à l'élimination incomplète et à la saturation qui en résulterait, elle ne nous paraît pouvoir expliquer que les accidents survenant après plusieurs jours de traitement et non pour ceux qui succèdent à l'ingestion d'une seule dose, surtout quand cette dose est minime.

Au lieu d'une prédisposition à une dermatose donnée, qu'il vienne s'y ajouter ou non une saturation de l'organisme, nous préférons donc admettre que certains malades présentent à l'égard de l'antipyrine une susceptibilité particulière qui ne leur permet d'en supporter soit une dose même minime, soit l'administration prolongée.

Cette intolérance, soit immédiate, soit précoce, est un fait d'ailleurs bien connu en thérapeutique.

Mais on a essayé de pénétrer plus avant dans l'ex-

plication des accidents et l'on a cherché si certains d'entre eux ne pouvaient pas être expliqués par une sorte d'exagération des effets physiologiques de ce médicament.

Falk suppose que les éruptions sont dues à des troubles vaso-moteurs.

Tous les expérimentateurs (Gley, Caravias, Coppola, Lépine) en effet, reconnaissent que l'antipyrine occasionne une vaso-dilatation périphérique. Or, cette vaso-dilatation se traduit sur la peau par des érythèmes ou des œdèmes et sur les muqueuses par une congestion plus ou moins intense, de l'œdème, du catarrhe, produisant les stomatite, coryza, laryngite, œdème de la glotte, bronchites, accidents que nous avons signalés.

Maragliano, Coppola, Queirolo et d'autres observateurs indiquent parmi les effets physiologiques de l'antipyrine la diminution de fréquence du pouls, Demme l'affaiblissement des pulsations du cœur ; or, ces deux symptômes, ralentissement et affaiblissement de l'impulsion cardiaque, ne correspondent-ils pas aux symptômes que nous avons trouvés dans les cas de collapsus ? Il est vrai que pour obtenir ces effets sur le cœur il faut employer des doses d'antipyrine un peu élevées, doses que nous ne trouvons pas dans nos observations. Mais des doses moyennes suffiront peut-être à produire les mêmes effets s'il y a une altération de la fibre musculaire cardiaque et insuffisance d'élimination rénale.

Or, si nous passons en revue toutes les observations ou sont signalés ces accidents, nous voyons qu'elles se rapportent à des cas de fièvre typhoïde, tuberculose, infection puerpérale, rhumatisme, c'est-à-dire maladies infectieuses dans lesquelles il n'est pas rare de rencontrer des lésions cardiaques et rénales.

D'après Tripier et Bouveret, Moncorvo, Dujardin-Beaumetz, Albert Robin et d'autres auteurs, l'antipyrine diminue la sécrétion urinaire, de plus Casimir, à la suite d'expériences physiologiques, admet qu'elle resserre le parenchyme du rein et en atténue le volume, faits que Renaut (de Lyon) résume en disant : « l'antipyrine ferme le rein ».

Ces constatations physiologiques nous permettent de comprendre les troubles urinaires que nous avons décrits.

Suffisent-elles à expliquer l'albuminurie, ou bien faut-il admettre avec Porter que les reins des malades soumis à l'antipyrine subissent une métamorphose granuleuse et graisseuse ?

Pour expliquer l'hypothermie, doit-on admettre avec Queirolo, qu'elle est due à une plus grande dispersion du calorique par suite de la dilatation des vaisseaux cutanés ? Ou bien doit-on admettre une action de l'antipyrine sur les centres thermogènes ? Peut-on aussi la considérer comme un symptôme d'urémie ? Nous ne chercherons pas à résoudre ces questions.

L'action de l'antipyrine sur le cerveau n'est guère connue que par ses effets thérapeutiques ; on a noté simplement chez l'homme sain un peu d'excitation intellectuelle, une sorte d'ivresse avec sensation vertigineuse ; et avec de hautes doses (10 gr. Lépine), une insomnie pénible ou au contraire de la somnolence avec état vertigineux et même quelquefois du coma.

On retrouve là des symptômes que nous avons décrits comme accidents succédant, non pas, bien entendu, à l'administration de fortes doses, mais à celle de doses quelquefois minimales.

De même les convulsions, les contractures, que nous avons signalées, trouvent leurs analogues dans

l'hyperexcitabilité médullaire que l'on provoque expérimentalement chez les animaux par l'injection de doses un peu fortes d'antipyrine et la *rigidité tétanique universelle* que Demme, Henocque et M. le prof. Bouchard ont produite expérimentalement avec de fortes doses du médicament.

Nous rapprocherons de cette action sur le système nerveux, les vomissements que provoque l'antipyrine chez certains sujets.

Quelques auteurs les attribuent à une irritation locale produite par l'antipyrine,

Or, on les a quelquefois observés après l'administration de l'antipyrine en lavements ou en injections hypodermiques.

Une observation de Bovet (Bulletin médical, 25 mars 1888), nous montre la tolérance de l'antipyrine par la voie stomacale : Il s'agit d'une femme atteinte de gastrite chronique intense avec névralgie du trijumeau datant de plus de 10 ans. Le médecin traitant, voyant là une relation de cause à effets, envoya sa malade dans une station minérale.

Sous l'influence du traitement, les troubles fonctionnels de l'estomac avaient complètement disparu, mais la névralgie avait persisté. On eut alors recours à l'antipyrine administrée à 2, 3 puis 5 grammes par jour pendant deux mois, avec une injection hypodermique de 0,50 centigrammes par jour.

Ce traitement, bien que suivi très rigoureusement, ne produisit pas d'effets. Mais ce qui fut très remarquable, c'est que la malade, bien qu'à peine guérie de sa gastrite chronique, avait pu supporter la dose relativement considérable de 314 grammes d'antipyrine sans le moindre trouble gastrique.

En résumé, nous voyons que les effets physiologiques

de l'antipyrine permettent d'expliquer la plupart des symptômes que nous décrivons sous le nom d'accidents de l'antipyrine. Mais nous retrouvons ici qu'un autre facteur doit entrer en ligne de compte, puisqu'il suffit de doses minimales pour produire ces accidents, alors qu'à l'état normal les effets physiologiques ne sont produits que par des doses déjà fortes.

Ce facteur, c'est le sujet soumis au traitement. Dans les observations d'antipyrinisme léger que nous avons lues, il n'existait aucune altération de l'organisme et on ne peut guère expliquer, comme nous le disions plus haut, la production des accidents que par une susceptibilité spéciale des individus, une idiosyncrasie particulière.

Dans les cas d'antipyrinisme grave, au contraire, nous avons trouvé que le plus souvent il s'agissait de phthisiques à une période avancée, de typhiques à une époque déjà éloignée du début de l'infection ou même en cours d'une rechute, d'infection puerpérale grave, de rhumatisme articulaire aigu, de pneumonie, de lésions rénales chroniques, la néphrite interstitielle notamment.

Il est vrai que l'on trouve des cas d'antipyrinisme grave chez des sujets n'ayant aucune de ces maladies, c'est pourquoi, bien que convaincu de l'importance des maladies dont nous parlions plus haut, nous ne nous croyons pas autorisés à attribuer à elles seules la production des accidents, et là encore, nous sommes obligés de faire entrer en ligne de compte la susceptibilité, l'intolérance de chaque sujet. Nous croyons néanmoins qu'il n'est pas inutile d'attirer l'attention sur ce point et nous pensons qu'en présence d'une des affections de ce genre il faudra toujours être prudent dans l'administration du médicament, de crainte de voir apparaître des accidents, sinon très graves, au moins très inquiétants.

Traitement

On conçoit aisément que le meilleur moyen de remédier aux divers accidents sera de supprimer l'antipyrine, en vertu du vieil adage : « Sublata causa tollitur effectus. »

Mais dans les cas d'antipyrinisme grave il faudra aussi lutter contre le collapsus. Plusieurs auteurs ont conseillé la belladone ou les injections d'atropine. M. le professeur G. Sée s'élève contre « cette médication téméraire. »

Les stimulants, les injections d'éther, d'huile camphrée et surtout de caféine nous paraissent indiqués. Celle-ci, en effet, en plus de son action tonique sur le myocarde, a des propriétés diurétiques puissantes qui provoqueront la sécrétion urinaire et par suite l'élimination de l'antipyrine, ou des toxines retenues dans l'organisme.

OBSERVATIONS

Nous ne rapportons pas toutes les observations d'éruptions antipyriniques qui ont été publiées, mais nous nous sommes attaché à réunir toutes les observations d'antipyrinisme grave.

Obs. 1. — Erythème simple. — Gliazstein : Meditsina Saint-Petersbourg, 1891, p. 405.

L'antipyrine administrée à la dose de 0,50 centigr. contre une céphalalgie, provoqua chez une femme de 38 ans, une éruption érythémateuse sur le corps et les membres supérieurs; les points rouges disparaissaient sous la pression du doigt et l'éruption disparut après une durée de 24 heures sans desquamation. Huit jours plus tard, la céphalagie persistant, la même dose d'antipyrine fut administrée; nouvel érythème caractéristique sur le corps et sur les membres, qui disparut comme la première fois, au bout de peu de temps après la cessation du médicament.

Un enfant atteint de coqueluche prit 0,15 centigr. d'antipyrine par jour en trois prises; après la troisième prise, éruption d'une roséole sur la face, la partie antérieure du thorax, du ventre et sur les membres. L'antipyrine fut suspendue et l'éruption disparut, après avoir persisté un jour, sans desquamation. Au bout de deux jours, l'enfant reprit la même dose; presque aussitôt après se montra une éruption rubéoliforme.

Obs. 2. — Éruption morbilliforme et scarlatiniforme avec symptômes généraux. — Grancher : Des éruptions médicamenteuses. Bulletin médical, 8 avril 1891.

Une fillette de huit ans, choréique, ne présentant rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ou personnels, a pris,

du 13 au 18 janvier, 1 gr. 50 d'antipyrine par jour, puis on a élevé la dose à 2 grammes. Jusqu'au 26 janvier, le médicament a été bien supporté, l'enfant est restée apyrétique, elle ne s'est plaint de rien, elle mangeait et jouait avec plaisir.

Le 26 janvier, la température s'est élevée, elle atteignait le soir 38°5; le 27, elle est à 36°9 le matin, à 38°3 le soir. Le lendemain 28 janvier, l'enfant accuse un malaise général et souffre de la tête. On constate un léger catarrhe oculo-nasal, la gorge est rouge; la langue est blanche, mais il n'y a pas de vomissements.

Le cœur bat précipitamment, mais l'auscultation n'y révèle aucun souffle. Rien aux poumons.

La température est à 38°,4. Dans la soirée apparaît une éruption morbilliforme; température 39°. On supprime le médicament, l'éruption et la fièvre disparaissent immédiatement.

Le 31 janvier, l'enfant reprend 2 gr. d'antipyrine; le soir même la température remonte à 37°,8, et le lendemain apparaît une nouvelle éruption de petites papules.

L'exanthème, morbilliforme comme le précédent, mais plus généralisé, occupe les joues, le front et en partie le menton; il domine aux avant-bras, aux mains, aux jambes et aux pieds; en ces derniers points les papules reposent sur un fond uniformément rouge, ce qui donne à l'éruption un aspect scarlatiniforme. La température du 1^{er} février est le matin de 38°,2 et 38°,4 le soir. On ne donne pas d'antipyrine, et, dès le lendemain, la fièvre disparaît et l'éruption pâlit considérablement.

Le 11 février, après huit jours de repos, la chorée persistant, on reprend la médication à la dose de 2 gr. 50; les mêmes phénomènes réapparaissent plus accentués.

Un quart-d'heure après avoir pris l'antipyrine, la petite malade se plaint de la gorge; au bout de vingt minutes apparaît une éruption généralisée, qui a tous les caractères d'un exanthème scarlatineux; il existe cependant, comme précédemment, quelques petites saillies papuleuses rouges. Cinq minutes après l'éruption, apparition d'un catarrhe oculo-nasal, avec larmolement et rougeur des conjonctives. Céphalées frontales légères. Abattement très prononcé; la petite malade reste immobile dans son lit. A 4 h. 30 (soir), la température est à 39°6. Il y a quelques vomissements pendant la soirée; l'anorexie est complète.

Le lendemain, l'éruption a à peu près complètement disparu;

il persiste encore un peu de rougeur à la gorge. La température est à 37°. L'enfant est gaie et demande à manger.

On suspend à nouveau le médicament et la température redevient normale. Enfin le 25 février, à 8 heures 10 du matin, on redonne 1 gr. 50 d'antipyrine avec l'espoir que cette faible dose ne provoque aucun accident.

A 8 heures 20, l'enfant se plaint de la gorge; la figure se congestionne; c'est le début de l'éruption. A 8 heures 25, catarrhe oculo-nasal. A 9 heures 15, l'enfant, très abattue, repliée sur elle-même, se plaint vivement de la gorge. La face est uniformément rouge et quelques papules se montrent sur les pieds. Le tronc est bientôt complètement envahi par une rougeur diffuse, scarlatiniforme, peut-être un peu moins accentuée que lors de la dernière éruption. Mais, à midi 30, l'éruption est à son maximum et le corps de l'enfant est d'un rouge foncé.

Le catarrhe oculo-nasal, l'enchifrènement sont très marqués, et la petite malade vomit souvent.

Après avoir pâli un moment, l'exanthème reprend son intensité à 3 heures pour diminuer ensuite. Dans la soirée, prostration, anorexie, soif très vive. A minuit, nouvelle poussée vers la peau qui rougit considérablement et se cyanose même par endroits.

Le lendemain matin, 26 février, l'éruption a presque totalement disparu; elle persiste encore à la figure, aux avant-bras, aux jambes. L'enfant se sent beaucoup mieux; elle s'assoit sur son lit et demande à manger. La langue est encore recouverte d'un enduit saburral.

Les courbes de la température montrent que l'évolution de la fièvre a été de plus en plus brusque, à chaque nouvelle tentative d'administration du médicament, même en diminuant la dose. De plus, il faut noter que la sensibilité au médicament a été en augmentant, l'éruption de plus en plus rapide et de plus en plus confluyente, et les autres phénomènes, comme l'angine, le coryza, l'abattement, de plus en plus intenses. En même temps, les caractères de l'exanthème se sont modifiés; rubéoliforme et partiel au début, il est devenu généralisé et scarlatiniforme.

Obs. 3. — Lemonnier: Erythème scarlatiniforme. — Annales de dermatologie et syphiligraphie, Paris 1892, p. 334.

Dernièrement un de mes confrères venait me montrer un érythème scarlatiniforme dont il était atteint depuis la veille et me donnait les renseignements qui suivent:

Au moins de janvier 1890, pour la première fois pendant l'épidémie de grippe, ce confrère prit un gramme d'antipyrine parce qu'il éprouvait les premiers symptômes d'une grippe légère et qu'il désirait continuer ses soins à ses malades. La première atteinte d'érythème date de cette époque. Depuis, à trois reprises différentes avec un gramme, et deux fois, dont la dernière à cinquante centigrammes, les accidents se sont reproduits. Une migraine à laquelle il est sujet motivait ces prises d'antipyrine.

Ce confrère est âgé de quarante-six ans actuellement et est doué d'une bonne constitution, sans antécédents antérieurs méritant d'être signalés. Il n'y a pas trace d'albumine dans les urines en dehors des atteintes d'érythème. L'urine n'a pas été examinée pendant.

Deux heures environ après la prise d'antipyrine apparaît une sensation de tension plutôt que de brûlure à la peau. Cette sensation est très pénible.

L'apparition de l'érythème date de ce moment. L'éruption a atteint son maximum au bout de vingt-quatre heures et disparaît en partie après quarante-huit heures. Cependant j'ai constaté après plusieurs mois une pigmentation encore très accusée à la nuque sur une plaque d'une étendue d'une pièce de un franc environ. Un signe qui mérite d'être signalé c'est que les points envahis antérieurement le sont toujours à une nouvelle poussée avec de nouveaux en plus.

L'éruption dont j'ai été témoin était caractérisée par des plaques assez rapprochées sur les paupières, la nuque et tout le reste du corps. A l'abdomen et aux cuisses elles variaient de l'étendue d'une pièce de deux francs à une de cinq francs au moins, étaient irrégulièrement rondes, de couleur rouge violacée avec un pointillé plus foncé. Au bout de 36 heures, quelques-unes, les premières apparues, commençaient à desquamer par grandes lamelles comme dans la scarlatine.

Obs. 4. — Macdonald : Antipyrin and idiosyncrasy ; Brit. Med. J. London 1888, I, p. 296.

Une jeune fille atteinte de fièvre typhoïde prenait chaque jour trois doses d'antipyrine.

Ce médicament diminue invariablement la température et ne parut pas avoir de mauvais effets jusqu'au 12^e jour où apparut un rash des cuisses et de l'abdomen. Le jour suivant toutes les autres

parties du corps (bras, mains, jambes, pieds) furent recouvertes d'une éruption intense d'urticaire, excepté la face, qui resta presque indemne. L'antipyrine fut supprimée et l'éruption disparut rapidement.

Obs. 5. — Urticaire avec œdème. — Barber : Some toxic. effects of antipyrin Med. Rec. N.-York 1888, XXXIII, 14.

Un homme, après absorption de 15 grains (75 centigr.) d'antipyrine, fut pris de démangeaisons qui débutèrent par la face et s'étendirent à tout le corps. Aussitôt apparut un rash érythémateux prenant les caractères de l'urticaire. La face était tellement gonflée que les traits étaient effacés. Guérison rapide des symptômes.

Obs. 6. — Mayet (Société de thérapeutique, 14 mars 1888), cite le fait d'une personne qui a eu de l'urticaire pour avoir pris 3 gr. d'antipyrine. Une dose de 0,50 centigr., reprise peu de temps après, a amené de la bouffissure de la face et de l'œdème des paupières.

Observ. 7. — Debove : Urticaire généralisée avec symptômes généraux survenus après l'administration d'une faible dose d'antipyrine. (Denux, thèse de Paris 1884).

Le 11 octobre 1884, à 3 heures, une dame tuberculeuse prend cinquante centigrammes d'antipyrine. (La malade n'avait rien pris depuis midi et le déjeuner avait été bien toléré). Immédiatement après douleurs en brûlures dans l'estomac.

Au bout de dix minutes, la malade rend par la bouche la valeur d'une cuillerée de matières glaireuses dans lesquelles elle croit reconnaître par le goût et la vue une partie au moins du médicament ingéré.

Aussitôt après le vomissement, apparition sur le pied, la jambe, le bras, la joue et l'oreille du côté droit, de plaques de rougeur érythémateuse larges à peu près comme la paume de la main, fortement prurigineuses.

Presque en même temps, sur des points symétriques du côté gauche, apparition de plaques semblables. Ces plaques prennent rapidement l'aspect de peau frappée par des orties, douleurs insupportables analogues à celles causées par des piqures d'ortie, et que l'on calme par l'application d'huile d'amandes douces.

Cinq minutes après cette éruption, grand malaise. Troubles de la vue, oppression vive, respiration lente et pénible. Peau froide, pouls lent et petit; durant trois minutes, la malade demeure dans un état syncopal. Cependant elle dit n'avoir jamais perdu connaissance. Au bout de ce temps, le malaise se dissipe peu à peu, mais la malade reste une demi-heure sans pouvoir se réchauffer, l'éruption ne disparaît que deux heures après, sans laisser ni traces ni démangeaisons.

L'accès de fièvre quotidien de cinq heures n'a pas eu lieu.

Obs. 8. — Eruption vésiculeuse. — Blomfield : Two cases of antipyrin rash; *The Practitioner*, avril 1886.

Il s'agit d'un homme de 28 ans, atteint de phtisie aiguë. L'antipyrine fut administrée d'abord à la dose de 7 grains (0 gr. 35), puis progressivement à celle de 12 grains (0 gr. 60) trois fois par jour. Au bout de 13 jours de ce traitement, apparut une éruption occupant symétriquement la partie antérieure des genoux. Cette éruption consistait en des taches érythémateuses rouges, légèrement saillantes et disparaissant complètement à la pression; on apercevait en outre çà et là quelques vésicules. Malgré la cessation du médicament, l'éruption s'étendit aux cuisses, aux jambes, puis à toute la surface du corps en s'accroissant surtout du côté de l'extension. Le seul inconvénient éprouvé par le malade fut un prurit assez intense, qui s'atténua en même temps que l'éruption. Il y eut une légère desquamation furfuracée.

Obs. 9. — Éruption vésiculeuse. — Short : A case of antipyrin poisoning. *Brit. med. J.* London 1892, p. 1,253.

Un médecin, ayant pris, à trois époques différentes durant les douze derniers mois, 5 grains (0,25 centigr.) d'antipyrine pour combattre une céphalalgie due à la fatigue, éprouva une série de symptômes identiques et ne différant d'un cas à l'autre que par l'intensité. Il suffira donc de décrire une seule attaque.

Le 5 mars, il prit 5 grains d'antipyrine dans un peu d'eau. Deux heures après il y eut une congestion marquée de la face; 4 heures après, sensation de constriction dans la gorge qui dura environ une demi-heure et fut suivie de rougeur et de gonflement des lèvres. Au bout de 12 heures apparut une poussée de vésicules semblables à de l'herpès sur le nez, les lèvres et la partie

inférieure des joues. Les mains et les pieds étaient gonflés et le siège d'une démangeaison qui existait aussi sur la peau du pénis, du scrotum et de la marge de l'anus. Il y avait un commencement de raideur et de douleur dans les mouvements, dans les muscles du cou, des épaules et du dos, mais pas d'élévation de la température, ni de vomissements, ni de collapsus. Les vésicules du nez et des lèvres suintaient avec profusion et elles cédèrent la place dans la bouche à de petites ulcérations douloureuses, qui empêchaient complètement la prise des aliments. La défécation était aussi très douloureuse. Ces symptômes diminuèrent graduellement sous l'influence du traitement et ne disparurent qu'à la fin de la première semaine, faisant place à la desquamation dans les parties de la peau affectées. En revoyant l'histoire de ce cas, je trouve que les trois circonstances dans lesquelles ces attaques se produisirent, furent les trois seules dans lesquelles le malade prit de l'antipyrine cette année, bien qu'antérieurement le médicament ait été pris sans aucun mauvais résultat.

Un point est digne de remarque : chacune de ces attaques suivit l'administration du médicament dans sa forme solide, non complètement dissous, tandis que, auparavant, il était toujours pris en solution, de telle sorte que l'effet irritant a pu être empêché par la dilution suffisante.

Obs. 10. — Erythème bulleux. — Veiel : Ein seltener Fall. von Blasenausschlag in Folge von Antipyrin. Arch. f. Dermat. u. Syph., Wien 1891, XXIII, 33-36.

Homme robuste, âgé de 33 ans, fut atteint d'une vive céphalalgie que l'on traita par l'antipyrine. Bientôt après, prurit violent à la paume des mains, aux lèvres, à la plante des pieds et au gland ; formation de bulles volumineuses aux lèvres, à la voûte palatine, aux pieds, avec apparition de placards ortiés aux pieds et aux mains. Le malade ressentit ces symptômes pendant trois ou quatre jours ; il y eut de la desquamation au niveau des placards ortiés dans les jours qui suivirent : en même temps le malade était courbaturé et très faible.

Quatre semaines après, nouvel accès de céphalalgie et reprise des mêmes phénomènes à la suite de l'antipyrine. Plusieurs fois les mêmes accidents se reproduisent, notamment au cours d'une arthrite rhumatismale du genou, accompagnée de céphalalgie violente.

L'auteur, témoin de l'une de ces éruptions, la reproduisit expérimentalement avec le consentement du malade. L'antipyrine à la dose de 1 gr. 50 produisit les mêmes phénomènes : érythème ortié avec prurit aux extrémités, au gland, aux lèvres, à la voute palatine, fièvre intense, T. 39° 2; des bulles se produisirent également à la voûte palatine.

L'auteur a pu suivre, heure par heure pour ainsi dire, le développement des phénomènes éruptifs, qui durèrent plusieurs jours pour les muqueuses et jusqu'à trois semaines pour la paume des mains et la plante des pieds.

Obs. 11. — Pétrini : Eruption pemphigoïde antipyrinique (*Annales de dermat. et syph.* Paris, 1892, p. 170-173).

La nommée M. C..., 22 ans, mariée, de nationalité roumaine, est reçue dans mon service de l'hôpital Colentina, le 13 octobre, et sort guérie le 19 novembre 1891.

Comme antécédents de famille, la malade dit que son père était sujet à des maux de tête. Ses trois frères sont bien portants. Régulée à 15 ans, elle a toujours été bien réglée.

Elle dit que, depuis trois ans, elle a des douleurs de tête, localisées au front, revenant tous les deux ou trois jours. Ces douleurs se produisent souvent dans la matinée et sont plus prononcées avant et pendant la menstruation. Pas d'épistaxis. La malade a souvent des vertiges et il lui arrive parfois de tomber par terre, sans perdre connaissance. Pourtant elle n'est pas très anémique, la numération des globules rouges du sang le démontre. Pas de souffle cardiaque. La malade est un peu névropathe. Tous les organes sont à l'état normal. L'année dernière elle a été soignée à ce même hôpital pour une métrite catarrhale.

Trois mois avant son entrée dans notre service, la malade, ayant une forte céphalalgie, alla à la consultation gratuite de l'hôpital, où on lui donna deux paquets de poudre, qui, selon la malade, aurait été de la quinine. Aussitôt après avoir pris un de ces paquets, elle fut prise d'une forte démangeaison sur tout le corps, et le même jour apparurent quelques bulles sur le tronc et dans la cavité buccale. Elle ne prit pas le deuxième paquet et retourna deux jours plus tard à la même consultation où on lui donna un gargarisme.

Huit jours après la malade était complètement rétablie.

Une semaine avant son entrée dans le service, la malade

étant de nouveau atteinte d'une violente céphalalgie, retourna à la même consultation.

Elle dit qu'on lui a prescrit de la quinine et de l'antipyrine en deux paquets.

Aussitôt après avoir pris ces poudres, elle ressentit une démangeaison occupant tout le corps, y compris la tête et le visage, avec température élevée, respiration accélérée. Deux heures plus tard, elle remarqua des taches rouges sur le dos des mains, où apparurent ensuite des bulles grosses comme des noisettes, distendues par un liquide citrin. Des taches rouges apparurent ensuite sur différentes régions, où les bulles firent bientôt leur apparition.

Après le développement des bulles sur les orteils, les démangeaisons et l'agitation avaient disparu en partie ; mais la malade éprouvait encore des picotements dans l'oreille et le visage du côté droit.

Elle ressentit surtout une grande gêne dans la cavité buccale où se développèrent en premier lieu de nombreuses bulles.

A son entrée dans nos salles, je constate : une éruption de bulles occupant la plupart des régions des téguments. Ces bulles se présentent aux différentes périodes de leur évolution. A côté de bulles bien développées distendues par un liquide citrin, on en trouve d'autres affaissées plus ou moins complètement.

Ailleurs on voit des taches rouges livides et des croûtelles épidermiques grisâtres.

Pour préciser davantage, je dirai que ces bulles occupaient le visage, la cavité buccale, le cou, les épaules, les bras et les avant-bras, le tronc, le dos, la poitrine, l'abdomen, les fesses. Elles étaient plus rares sur les cuisses et les jambes.

Ces bulles avaient des diamètres variables, oscillant depuis les dimensions d'une pièce de 0 fr. 50 à celles d'une pièce de 1 fr., de 2 fr. et même de 3 fr. en argent. Ces dernières occupent seulement les mamelles, où elles siègent moitié sur le mamelon, moitié au-dessous de lui. Sur la mamelle du côté droit on observe une bulle qui a l'aspect d'un biscuit, résultant probablement de la réunion de deux bulles sphériques.

Le contour de ces éléments est très bien limité ; les bulles sont séparées de la peau saine par un cordon rougeâtre, leur distribution est assez symétrique à droite et à gauche ; cette symétrie s'observe aussi par rapport à leurs dimensions.

Les paupières sont rouges et couvertes de petites bulles, inté-

ressant seulement leur partie supérieure. Les angles internes des yeux présentent les traces de cette éruption.

Du côté de la cavité buccale on trouve aussi le même processus. La voûte palatine et le reste de la muqueuse buccale et linguale sont couvertes de détritits épithéliomateux et d'érosions.

Sur la voûte palatine on voit de petites bulles affaissées en partie. L'aspect de ces lésions rappelle très bien la diphtérie. En raclant doucement la langue, l'on met en évidence la muqueuse rougeâtre qui est très sensible au contact de l'air.

Sur les commissures buccales on voit aussi des érosions et des croûtelles grisâtres.

La marche des bulles a été la suivante :

La plupart sont restées distendues par le liquide citrin pendant quatre et cinq jours ; le liquide ne devenait pas trouble durant ce temps. Puis, peu à peu, la résorption du liquide commençait à se faire ; les parois de la bulle s'affaissaient, séchaient, ensuite survenait l'exfoliation. On ne pouvait pas rompre ces bulles en les pressant doucement avec les doigts, parce que leurs parois étaient formées de plusieurs couches de cellules épidermiques.

Depuis le commencement jusqu'à la fin, le liquide contenu dans les bulles a toujours été citrin, clair, jamais il n'est devenu trouble.

A la place des bulles affaissées, on voyait par transparence le derme rouge, couvert par les productions épidermiques en exfoliation.

Cet état a persisté pendant une dizaine de jours.

Le lendemain de l'entrée de la malade dans le service, je prescrivis : Bromhydrate de quinine 1 gr. 20 en 2 cachets ; saccharine, bicarbonate de soude à 1 gr., eau distillée 200 gr. pour gargarisme ; perchlorure de fer, 40 gouttes par jour dans du vin ; diète lactée.

Au bout de deux jours, grande amélioration de l'état local et général. La cavité buccale est en grande partie nettoyée ; la malade peut mieux avaler et remuer sa langue.

De sorte que l'idée d'une toxidermie bulleuse se confirme davantage.

Le 18 octobre, la malade se plaint de maux de tête, et peu avant la visite du matin, elle a eu une épistaxis.

Je continue le même traitement.

Le 19, l'état général et l'état local étant de plus en plus satisfaisants, et dans le but de m'assurer laquelle des deux substances médicamenteuses, la quinine ou l'antipyrine, a été la cause de

cette éruption, je prescrivis 1 gr. de sulfate de quinine que la malade continue à prendre pendant trois jours.

A la suite de cette médication, je ne vois survenir aucun changement, le bien se maintient.

Le 22, je prescrivis 2 gr. d'analgésine en quatre cachets, que la malade prendra d'heure en heure.

Aussitôt après avoir pris de ces poudres, la malade fut prise d'une forte démangeaison sur toute la surface du corps, elle fut agitée; la face, les paupières et les lèvres devinrent rouges et se tuméfièrent.

Le lendemain, dans les points où avaient existé les bulles, et qui venaient de reprendre une coloration presque normale de la peau, on constate une rougeur avec tuméfaction et sur certaines régions du suintement.

Je prescrivis encore, pour mieux m'assurer du fait, deux grammes d'analgésine.

Le lendemain, on observe sur les paupières et les lèvres déjà œdématisées, l'apparition d'un grand nombre de petites bulles; sur le dos de la langue on voit également des vésicules, et sur son bord gauche une bulle grosse comme une noisette.

Les bulles existantes sur l'abdomen et sur les jambes et qui étaient presque sèches commencèrent à se soulever de nouveau, distendues toujours par un liquide transparent. Une rougeur plus intense limite la périphérie de ces efflorescences. Sur les fesses et les cuisses on observe un érythème papuleux.

La muqueuse du vagin est très rouge et à la face interne des grandes lèvres on constate l'existence de quelques bulles en partie crevées.

Je prescrivis 1 gr. de quinine et le gargarisme à la saccharine.

Le 23, on constate de nouvelles bulles entre les épaules. Les lèvres sont rouges et couvertes de masses épithéliales en desquamation. Les paupières toujours tuméfiées sont couvertes de petites bulles.

Les grosses bulles qui occupent les mamelles laissent suinter un liquide sanguinolent. Je fais continuer le bromhydrate de quinine, la saccharine et je prescrivis de la vaseline boriquée pour le traitement des grandes bulles qui se sont déjà rompues.

Le 26, la poussée de bulles cesse, leur régression recommence. On continue le même traitement.

Le 10 novembre, la malade est tout à fait bien; toutes les bulles

sont séchées. A leur place on voit une pigmentation brunâtre.

Comme la malade est, à un certain degré, névropathe, et dans le but de m'assurer que la suggestion n'a été pour rien dans les manifestations cutanées, je lui fais prendre à son insu 1 gr. d'antipyrine Leperdriel.

Le lendemain je constate un érythème assez généralisé de la peau, avec rougeur des muqueuses visible, et la malade nous dit que, aussitôt qu'elle a eu pris, la veille, la potion prescrite, elle s'est sentie mal à l'aise, a eu des maux de tête et des démangeaisons sur tout le corps. Prévoyant une nouvelle poussée bulleuse si je continuais l'analgésine, je prescris à la malade une limonade citrique et la diète lactée.

Trois jours après, l'érythème avait disparu ainsi que les démangeaisons.

Le 19, la malade, complètement guérie, sort de l'hôpital. Les taches pigmentaires persistent encore à sa sortie.

L'examen microscopique du sang, comme aussi du liquide de bulles, ne nous a pas donné de renseignements de valeur.

Dans l'urine, quelques cylindres hyalins, des cellules épithéliales du bassin, de la vessie et un grand nombre de globules de pus. Nous avons trouvé aussi 30 centigrammes d'albumine par litre d'urine.

Obs. 12. — Ecchymoses provoquées par l'antipyrine. — Grandclément : Lyon médical, 17 mars 1889.

Il s'agit d'un homme âgé de 65 ans, qui, sous l'influence d'un glaucome chronique double, éprouve périodiquement, toutes les quatre ou cinq semaines, des céphalées et maux de tête d'une violence inouïe et d'une durée de 24 à 36 heures.

Depuis un an, il les calme infailliblement en prenant, d'après mes conseils, un ou deux paquets de 0,50 centigr. d'antipyrine.

Tout alla bien pendant les huit premiers mois ; il n'éprouva ni fatigues, ni éruptions cutanées d'aucune sorte. Mais depuis quatre mois, chaque fois qu'il prend ce médicament, la peau du dos des mains, de la face au pourtour de l'œil et de la région située au pourtour de l'anus, se recouvre d'ecchymoses de la largeur d'une pièce de 50 centimes.

La dernière dose de ce médicament, prise le 1^{er} janvier 1889, a été suivie de plaques particulièrement confluentes. Pourtant ces plaques se décolorent et disparaissent du huitième au dixième

jour. Il est remarquable qu'elles ne s'accompagnent d'aucune fatigue générale, d'aucun symptôme du côté de l'estomac.

Et pourtant ces dernières prises d'antipyrine sont les mêmes que celles qui n'ont produit aucune éruption pendant les huit premiers mois ; ce n'est donc pas à la falsification du médicament que l'on peut attribuer ce phénomène insolite.

Ce n'est pas davantage à un diabète ou à une albuminurie survenus récemment : une analyse complète des urines n'y a rien fait découvrir d'anormal.

Je crois qu'il s'agit d'une simple antipathie personnelle et passagère, dans le genre de celle que l'on constate chez certaines personnes qui ne peuvent pas absorber des moules, des écrevisses sans avoir, aussitôt, le corps recouvert d'urticaire.

Obs. 13. — OEdème des lèvres. — Watkins: Antipyrin results following its administration. *Lancet* London, 1889, II, 903.

Miss W. G..., âgée de 36 ans, durant une légère attaque de catarrhe gastro-intestinal avec jaunisse, se plaignit, au cours de cette maladie, d'une céphalalgie intense. Je prescrivis 10 grains d'antipyrine, qui enlevèrent complètement la douleur, mais une demi-heure après les lèvres étaient très gonflées et pendant le quart d'heure qui suivit, le gonflement augmenta à un tel point qu'elles atteignirent le double de leur volume normal. Le gonflement disparut, aussi vite qu'il était venu, et 3 heures après l'administration du médicament les lèvres étaient revenues à leur volume ordinaire.

Obs. 14. — Tuméfaction œdémateuse du prépuce. — A. Freudenberg: *Centr. Bl. f. Klin. med.* 4 février 1893.

Un homme jeune encore et en général bien portant, ayant ingéré 0 gr. 50 centigr. d'antipyrine dans le but de calmer une céphalalgie, ressentit une demi-heure après une sensation de cuisson dans l'urèthre et une démangeaison intense au prépuce, ainsi qu'en arrière des bourses. Bientôt après survint une forte tuméfaction œdémateuse du prépuce ; la partie postérieure du gland se tuméfia également et, au niveau du périnée, près du scrotum, apparut une plaque rouge et œdémateuse. Tous les symptômes se dissipèrent peu à peu en l'espace de huit jours.

Pour se convaincre que ces phénomènes étaient bien la consé-

quence de l'antipyrine, l'auteur engagea le malade à prendre une nouvelle dose du médicament, ce qui fut accepté. Ayant ingéré 0,50 centigr. d'antipyrine, le malade vit se produire de nouveau sur le prépuce et le scrotum, au bout d'une heure et demie, les mêmes phénomènes que précédemment.

Obs. 15. — Hays : Gangrène à la suite d'une injection hypodermique d'antipyrine. *Medical Record*, 8 oct. 87.

Chez une malade âgée de 35 ans et atteinte d'une fièvre typhoïde au septième jour, on injecta dans le tissu cellulaire du bras gauche une seringue d'une solution d'antipyrine. La température était de 40°, il y avait du délire et des soubresauts des tendons avant l'injection. Après elle, ces symptômes diminuèrent rapidement d'intensité, mais une plaque gangréneuse de la largeur d'une pièce de 2 francs se forma au point où avait été faite l'injection et devint le point de départ d'une violente douleur. On ne pouvait, dans ce cas, incriminer ni la seringue de Pravaz, ni aucun autre agent.

Obs. 16. — Verneuil : Gangrène partielle du pied consécutive à des injections hypodermiques d'antipyrine. *Bullet. de l'Académie de Médecine*, 1891, p. 602.

J'ai eu l'occasion d'observer deux cas dans lesquels des injections sous-cutanées d'antipyrine faites au pied, ont déterminé des gangrènes débutant au niveau du point où s'est faite l'injection.

Le premier cas est relatif à un homme de 39 ans, d'une excellente santé, n'ayant dans ses antécédents, ni alcoolisme ni diabète, ni paludisme, etc. En janvier il fait un faux-pas et éprouve une vive douleur dans la fesse gauche. Cette douleur persiste les jours suivants, descend vers la partie inférieure du membre, et se localise aux orteils moyens. Elle était d'ailleurs au début provoquée exclusivement par la marche et la station et cessait dans la position assise ou couchée pendant la nuit. Elle s'accompagnait d'une sensation de froid mais sans changement de couleur de la peau ni trouble apparent dans la circulation du membre.

Le 20 avril, les douleurs redoublèrent et devinrent presque intolérables dans les 2°, 3° et 4° orteils, au point de nécessiter un repos absolu. Les moyens ordinaires n'ayant pu calmer ces douleurs, attribuables à une névrite traumatique, le médecin consulté fit à la face dorsale du 3° orteil une injection avec une solution

d'antipyrine, et n'ayant rien obtenu, en fit le lendemain et le surlendemain deux autres semblables. Or, non-seulement les douleurs continuèrent, mais quelques heures après la troisième injection l'orteil devint rouge, puis livide, puis noir et insensible au toucher et même à la piqure ; en moins de 48 heures la gangrène était confirmée. Un travail identique envahissait sans désemparer le 2^e et le 4^e orteil et jusqu'aux faces externe du gros orteil et interne du cinquième. En même temps, une rougeur œdémateuse partie de la base des orteils s'étendait au loin sur la face dorsale du pied, offrant les caractères d'une inflammation phlegmoneuse de mauvaise nature.

Les souffrances n'en restaient pas moins vives, interdisant tout repos et jetant le patient dans un état d'agitation extrême.

Chose remarquable, il n'existait ni fièvre prononcée, ni lymphangite, ni adénite inguinale.

Grâce à l'emploi des pulvérisations phéniquées, on peut cependant arrêter la gangrène et le malade est en voie de guérison après la chute des escharres.

Déjà en 1888, j'avais observé un cas analogue avec M. le D^r Besnier et le D^r Brun, chirurgien des hôpitaux.

Ce second cas est relatif à un névropathe, sujet qui présentait depuis plusieurs années du côté des membres inférieurs les phénomènes décrits sous le nom d'asphyxie des extrémités. Les orteils, très sensibles au froid, étaient de coutume pâles et quasi exsangues, mais de temps à autre prenaient une couleur violacée avec accompagnement de violentes douleurs.

Ce malade éprouvant un jour des douleurs plus intenses que jamais, on fit à la racine du gros orteil droit, au niveau de la face interne de l'articulation métatarso-phalangienne, une injection sous-cutanée d'antipyrine en solution aqueuse.

Or, non-seulement les douleurs ne furent pas calmées, mais on vit, le jour suivant, paraître au point piqué, une plaque noirâtre, diffuse, entourée d'une zone rouge et tuméfiée ; finalement une escharre de plus de deux centimètres de diamètre.

La mortification s'étendit à tout le gros orteil, la commissure et le deuxième orteil ; en même temps une rougeur livide, avec gonflement, envahissait le dos du pied et une portion de la face plantaire.

Les douleurs devenant intolérables, le malade me fit demander et c'est alors que je le vis avec MM. Besnier et Brun.

L'examen organique le plus complet ne montra aucune lésion viscérale importante, aucune altération des urines, on ne relevait en somme pas d'autre trouble général que le nervosisme extrême.

Des pulvérisations phéniquées firent disparaître les douleurs et les symptômes d'inflammation diffuse en 3 ou 4 jours. Un peu plus tard, le sillon d'élimination se forma à la racine des deux orteils mortifiés ; on fit la désarticulation, et la cicatrisation fut lente, mais régulière.

Il convient d'ajouter que l'année suivante, cette fois sans injection d'antipyrine, le malade vit trois doigts de pied du côté opposé, se gangrèner, puis quelque temps après apparut une plaque de gangrène au niveau du mollet.

On dut faire l'amputation de la cuisse dont le malade guérit.

Fait intéressant : l'examen anatomique du membre amputé, fait avec grand soin, n'a montré ni névrite périphérique, ni endartérite, ni lésion antérieure quelconque pouvant expliquer la gangrène.

Ces deux cas prouvent que les injections d'antipyrine peuvent déterminer la gangrène au niveau de l'injection. Il convient d'ajouter que pour que cette gangrène se produise, il faut une prédisposition provoquée par une lésion nutritive d'origine circulatoire ou nerveuse des tissus où se fait l'injection.

De ces faits il faut en rapprocher un autre observé par Gley sur un chien qu'il avait rendu diabétique.

Sur ce chien, une injection d'antipyrine détermina une gangrène de la peau au niveau du point où on avait fait l'injection.

Obs. 17. — Stomatite. — Bourns : Unusual effect of antipyrin. Brit. Med. J. London, 1889, II, p. 819.

Je recommandai à un de mes malades souffrant d'une névralgie l'antipyrine à la dose de 20 grains (1 gramme), à répéter dans les trois heures s'il était nécessaire. Une demi-heure après l'administration du médicament, il se produit une légère démangeaison des lèvres et de la langue, accompagnée d'une salivation exagérée ; la muqueuse des lèvres prend une couleur pourpre, puis survient un gonflement considérable de la langue. De petites taches blanches apparaissent sur la muqueuse labiale, linguale et sublinguale et elles s'étendent jusqu'à l'isthme du gosier si la dose est répétée. A cette période, la douleur et l'irritation sont considérables, la mastication est impossible et la déglutition des liquides très difficile. Au bout de 24 heures, une petite ulcération peu profonde prend

la place des taches blanches et se guérit assez rapidement. Pas de troubles constitutionnels.

Obs. 18. — Stomatite à fausses membranes et symptômes de laryngite striduleuse. — Salinger : Am. J. M. Sc. Phil. 1890, p. 483.

Madame X., âgée de 53 ans, se plaint d'une douleur dans la région des reins. La douleur était si forte qu'elle l'empêchait de se tenir couchée sur le dos. Le pouls était plein et régulier (62 pulsations); l'examen du cœur ne révèle aucune lésion des valves; accentuation seulement du second bruit. L'urine contient un peu d'albumine, un excès d'urates, pas de cylindres.

La malade avait des attaques périodiques de céphalalgie sans troubles gastriques. La douleur siégeait toujours à la région frontale et pariétale et était très violente. Le diagnostic de diathèse urique avec néphrite interstitielle fut posé. Régime des végétaux frais, lait, suppression des boissons alcooliques et de la bière.

On lui donne des doses d'une solution de trinitrine à 1 %. Le traitement semble bien réussir, car au bout de deux semaines la malade pouvait se coucher sur le dos; les douleurs de la région lombaire avaient complètement disparu.

A peu près au même moment, la malade est atteinte d'une forte céphalalgie, et comme il me semble que l'antipyrine est le remède de toutes les céphalalgies, j'en prescris 5 grains (0 gr.25) à prendre toutes les trois heures jusqu'à cessation de la douleur.

La première dose fut prise vers 9 h. du soir; cinq minutes après, la malade commence à être prise d'inquiétude, se plaignant de bouffées de chaleur alternant avec des sensations de froid principalement le long de la colonne vertébrale et à la face. La respiration devient courte et laborieuse et presque immédiatement les lèvres et la langue se gonflent.

Je suis mandé en toute hâte; je trouve la malade avec les lèvres trois fois plus grosses qu'à l'état normal et la langue tellement gonflée qu'elle peut à peine la tirer. La respiration est pénible et ressemble à celle de Cheyne-Stokes. Le pouls est rapide, faible, irrégulier (160-168 puls.) T. = 38° 5. Bientôt apparaissent des contractions spasmodiques de la nuque, de la face et surtout des muscles du larynx. Le spasme se reproduisait irrégulièrement à des intervalles de une à trois minutes et durait environ une demi-minute. Pendant ce spasme, la face devenait violacée et la respiration était très difficile; une sueur froide

couvrait tout le corps. En même temps les lèvres et la langue continuaient à enfler, à tel point que la langue ne pouvait plus être maintenue dans la bouche et faisait saillie entre les dents. Je fis à la malade une injection sous-cutanée de sulfate de morphine et de sulfate d'atropine. Les spasmes du larynx diminuèrent d'intensité et de fréquence ; cependant il y eut encore des contractions des muscles de la face et du larynx pendant les douze heures qui suivirent, en réalité toute la nuit. Pendant ces spasmes il y eut des troubles des sphincters vésical et rectal, car la malade perdit les urines et les matières fécales.

Le lendemain apparut une éruption rougeâtre, formée de taches érythémateuses de un centimètre de diamètre, un peu surélevées, siégeant entre les doigts et les orteils, pas de démangeaisons ; la peau était couverte de sueurs.

La malade resta dans une sorte de coma, d'où on ne la sortait qu'avec peine et dans lequel elle retombait immédiatement.

Ses pupilles étaient contractées comme la tête d'une épingle. La contraction ne pouvait être attribuée à l'injection de morphine puisqu'elle resta telle pendant six jours.

Il n'y eut pas d'urine émise dans les 36 heures qui suivirent, et par la sonde on n'en obtint pas plus de 150 c. c. L'examen donna : P. spec. 1032, couleur rougeâtre, alcaline, albumine en grande quantité, pas de sucre, sédiments nombreux, pas de cylindres.

L'éruption entre les doigts et les orteils prit la forme de l'urticaire, et elle s'étendit en larges taches sur la face, le cou et les bras. Il était évident que cette éruption causait des démangeaisons, car la malade cherchait constamment à se gratter.

L'état comateux dura 36 heures.

La malade ne put parler lorsqu'elle fut sortie de sa stupeur, probablement à cause du gonflement de la langue, des lèvres et du pharynx. Elle communiqua ses désirs en écrivant.

Le troisième jour apparurent sur la langue, les lèvres et le pharynx de petites taches rondes, opalescentes, qui s'unirent les unes aux autres et formèrent des fausses membranes blanches ressemblant beaucoup à celles de la diphtérie. Ces membranes enlevées par une légère traction laissaient à nu la muqueuse saignante et se reformait immédiatement.

La déglutition était si douloureuse que la malade pouvait à peine s'alimenter.

La température restait entre 38°,6 et 39°,7. Un fait intéressant

à noter c'est que cette température était plus élevée le matin que le soir ; elle baissait entre huit et onze heures du soir.

Le matin du quatrième jour, la malade commença à cracher une grande quantité de glaires. Au début, cette expectoration consistait surtout en mucus, mais elle devint muco-purulente et le cinquième jour la malade rejeta du pus teinté de sang. Elle en rendit environ six à huit onces (180 à 240 c. c.) pendant les quelques jours suivants. L'odeur de cette expectoration était si nauséabonde qu'il fallait ouvrir les fenêtres et les portes pour ventiler.

En regardant la cavité buccale, on trouva de nombreux abcès, de volume variable, ayant pour sièges, les amygdales, les gencives, la base de la langue. On en compta trente. Le pharynx et le naso-pharynx étaient très enflammés.

La malade resta au lit 26 jours ; lorsqu'elle put se lever, elle était si faible qu'on dut la soutenir pour la faire marcher.

Elle avait perdu 24 livres. La fièvre disparut graduellement, le pus diminua, et le symptôme le plus long à disparaître fut l'urticaire. La démangeaison persista encore plusieurs semaines après la dernière trace d'éruption. La convalescence dura environ deux mois, pendant lesquels la malade reprenait graduellement ses forces.

Une deuxième attaque de céphalalgie survint pendant la convalescence et la malade, ne soupçonnant pas que l'antipyrine avait été la cause de sa dernière maladie, prit de nouveau, sans me consulter, 5 grains (0 gr. 25) d'antipyrine.

Les mêmes symptômes se reproduisirent comme deux mois auparavant : alternatives de chaleur et de froid, pouls rapide, gonflement des lèvres et de la langue. Les contractions musculaires de la face et du cou ne furent pas aussi marquées que la première fois. L'urticaire fut au contraire plus intense que dans l'attaque précédente.

Le professeur J. M. Da Costa vit la malade avec moi et pensa qu'il s'agissait d'un cas d'empoisonnement par l'antipyrine. L'attaque dura 16 jours. La malade perdit 6 livres et il y eut une augmentation de l'albumine dans l'urine.

Trois mois après, une nouvelle attaque avec symptômes identiques se produisit à la suite d'ingestion d'antipyrine pour des douleurs de la tête. Les symptômes furent tous atténués, excepté les contractions des muscles du cou et du larynx. Ces contractions furent calmées par une injection de morphine et d'atropine.

L'éruption d'urticaire entre les doigts et les orteils fut très marquée. La malade fut guérie en dix jours.

Tous les symptômes notés dans cette observation ont déjà été signalés dans les observations d'empoisonnement par l'antipyrine; il faut en excepter la formation des fausses membranes blanchâtres sur la langue, les lèvres, le pharynx et les abcès multiples. Ceux-ci semblent devoir être considérés comme une manifestation septique.

L'urticaire a été souvent mentionnée et ce fut ce symptôme qui attira mon attention sur le diagnostic exact. Le gonflement des lèvres et de la langue n'est pas un symptôme habituel, mais il a été noté dans quelques observations.

Obs. 19. (personnelle). — Stomatite avec œdème et ulcérations.

Le 29 mai 1893, M. E. A. (29 ans), souffrant d'une migraine, prend à 5 h. 52 du soir un cachet d'antipyrine de 1 gramme. La saveur du médicament n'est pas perçue pendant la déglutition.

A 6 h. il ressent des picotements et de l'ardeur au pourtour de la bouche sur le limbe cutané; à 6 h. 5 il éprouve sur la face dorsale de la langue et sur la voûte palatine, une sensation de chaleur et de picotement analogue à celle que détermine le piment.

En examinant la cavité buccale on voit que les glandules des lèvres et les papilles de la langue font un peu saillie.

Le 30, les muqueuses sont œdématisées, la langue est couverte d'un enduit grisâtre, les bords sont plissés et portent l'empreinte des dents.

Le 31, la muqueuse des lèvres et des joues, vivement injectée, présente un aspect velvétique. Les lèvres sont sèches, œdématisées. La langue est rouge, les papilles sont saillantes, quelques-unes exulcérées, surtout de chaque côté du frein, sont très douloureuses. Le bord des gencives est aussi très douloureux.

Le 1^{er} juin, les lèvres et la langue restent toujours œdématisées, douloureuses, et se meuvent difficilement. Les muqueuses sont d'un rouge sombre; les papilles sont plus saillantes et plus turgides que les jours précédents. La portion cutanée des lèvres, qui présentait déjà la veille une certaine rougeur, commence à desquamer par lambeaux.

2 juin, la desquamation des lèvres continue; la peau de la région sous-nasale, à l'exception de la fossette de la sous-cloison,

commence à s'exulcérer. Cette ulcération, très superficielle, se couvre d'une croûte jaunâtre ; si on enlève cette croûte, la surface qu'elle recouvre a un aspect humide ou légèrement suintant. La muqueuse des lèvres est couverte en certains points d'un enduit grisâtre qui rappelle un peu l'aspect de la stomatite aphteuse ou diphtéroïde et aussi des plaques muqueuses. Il existe des plaques de même nature sur la voûte palatine et au niveau du frein de la langue. Le voile du palais et les gencives ne présentent pas d'ulcérations.

Le pharynx et le larynx sont respectés.

Les aliments, surtout ceux qui sont acides, déterminent de la douleur.

Le 3 juin, l'état reste à peu près le même.

Le 4, les croûtes de la région sous-nasale sont tombées ou peuvent s'enlever facilement ; l'épiderme au-dessous n'est plus suintant, mais un peu plus rouge que normalement. Les ulcérations des muqueuses sont moins étendues et moins douloureuses.

Le 5 juin, les ulcérations sont complètement guéries et ne laissent aucune trace visible. La muqueuse des lèvres n'a pas encore l'aspect luisant normal par suite de la saillie des glandules, mais l'état velvétique est moins accentué qu'au deuxième jour.

La langue n'est plus œdématiée, ni plissée sur ses bords, mais elle est encore très rouge et ressemble à la langue framboisée et desquamée de la scarlatine. Les 6 et 7 juin, l'aspect de la peau et des muqueuses redevient graduellement normal. C'est seulement le dixième jour que la guérison est complète et que la mastication et la déglutition se font sans aucune gêne.

En un mot, l'aspect et l'évolution de cette stomatite rappellent tout-à-fait cette forme de stomatite de l'enfance dite impétigineuse. Ce rapprochement est d'autant plus légitime que dans les cultures faites avec le frottis des exsudats de la muqueuse après les avoir au préalable détergées avec de l'eau stérilisée, c'est le staphylocoque doré qui prédomine.

Chez la même personne, qui fait le sujet de cette observation, l'antipyrine avait déjà produit à trois reprises différentes des accidents identiques. Dans les circonstances précédentes les doses d'antipyrine avaient été de 1 gr. 50, 0,50 centigr. et 2 gr. Ce qui est remarquable surtout, c'est que cette personne avait fait pendant plusieurs années usage de l'antipyrine chaque fois qu'elle était

prise de migraine (5 à 6 fois par an) sans en ressentir aucun inconvénient. Mais un jour (mai 1891) un cachet d'antipyrine s'étant rompu dans la bouche, au goût amer de ce médicament succéda au bout de 5 à 10 minutes une sensation de chaleur dans la bouche et de prurit sur les lèvres. Depuis cet accident, l'usage de l'antipyrine a été suivi chaque fois (4 fois) des mêmes symptômes dont l'évolution est réellement cyclique.

Nous n'avons trouvé, soit dans les antécédents, soit dans l'état actuel de cette personne, aucune cause pouvant servir à l'explication des accidents que nous avons décrits. Pas d'impétigo dans la jeunesse, pas de scrofule, pas d'accidents de dentition. Fume beaucoup, mais la bouche est bien entretenue, les dents et les gencives sont en bon état ; il n'existe qu'un peu de tartre dentaire à la face postérieure des incisives.

Obs. 20. — Parotidite. — Duffus : Parotitis caused by antipyrin. Brit. M. J. London, 1890, II, p. 733.

Une jeune femme souffrant de l'influenza, prit un grain (0 gr. 05) d'antipyrine. Aussitôt elle commença à être prise de suffocation et ressentit une douleur très vive sur la langue et le palais. Dix minutes après elle s'apercevait d'un gonflement occupant chaque côté de la face. Je fus mandé aussitôt et la vis environ vingt minutes après que le médicament eut été pris. Je la trouvai dans une grande excitation, se plaignant de ne pouvoir respirer. Les deux parotides étaient gonflées comme si la malade avait eu les oreillons. Ces phénomènes s'étaient produits en l'espace de vingt minutes. Les symptômes douloureux disparurent rapidement et le lendemain matin le gonflement n'existait plus.

Obs. 21. — Catarrhe oculo-nasal, œdèmes, aphonie. — Monod : Accidents déterminés par une faible dose d'antipyrine. — Tribune médicale, 4 mars 1888.

Une femme de 55 ans, rhumatisante, prend 0,50 centigr. d'antipyrine en solution ; trois minutes après survient une forte crise d'éternuement, avec sensation de picotements à la gorge et dans les fosses nasales. Puis se succèdent rapidement les symptômes suivants : sensation de constriction au niveau de la glotte, aphonie absolue, hypersécrétion nasale, rougeur congestive de la face, larmolement et injection des conjonctives, œdème des paupières

avec occlusion de l'œil droit, œdème de la conjonctive oculaire du même côté ; malaise général. Ces accidents ont persisté deux heures, puis ont disparu.

Obs. 22. — Catarrhe oculo-nasal, laryngite. — Taylor : Idiosyncrasy to antipyrin. Brit. Med. J. London, 1888, I, p. 693.

J'administrai à une jeune dame, à deux occasions différentes, 8 grains (0,40 centigr.) d'antipyrine pour des migraines. Chaque fois après la prise du médicament, apparut une sensation de constriction de la poitrine et de brûlure du pharynx. Ces symptômes étaient immédiatement suivis d'éternuements, de larmolement intense et d'un écoulement considérable de mucus par le nez, donnant toutes les apparences d'un coryza intense. Il y avait en même temps une grande irritation du larynx, causant de fréquentes quintes de toux, sans expectoration. Au bout d'un quart d'heure, ces symptômes s'amendèrent graduellement. Il n'y eut pas d'urticaire.

Obs. 23. — Catarrhe oculo-nasal, dyspnée, bronchite, urticaire. Sturge : Idiosyncrasy with regard to antipyrin : a warning. Brit. med. J. London, 1888, I, p. 243.

Un membre de ma famille sujet à la migraine avait son attaque ordinaire depuis quelques jours. Je lui donnai une dose de 5 grains (0,25 centigr.) d'antipyrine. Cinq minutes après la prise du médicament, le malaise qui existait auparavant sembla disparaître et le malade ressentit une sensation d'expansion partant de la région stomacale.

Presque immédiatement il éternua violemment une vingtaine de fois environ ; les yeux et la face s'injectèrent, les larmes commencèrent à couler et une grande quantité de mucus s'écoula du nez. La respiration devint difficile ; le malade ne pouvait rester couché et il avait la sensation d'étouffer.

Une toux violente survint accompagnée d'une expectoration muqueuse abondante. Il y avait en même temps des sueurs profuses.

Ces phénomènes durèrent une demi-heure environ, puis une démangeaison violente se produisit à la face interne des cuisses où apparut une éruption confluente d'urticaire qui s'étendit rapidement à l'abdomen. En même temps le malade avait, par intervalles, un goût de cuivre dans la bouche et une odeur de cuivre dans

le nez. Les oreilles, très congestionnées, étaient le siège de bourdonnements. Le pouls était rapide et plein.

Au bout de trois quarts d'heure ces symptômes disparurent graduellement. Il resta une certaine oppression et une sensation de pesanteur dans le nez, qui dura 4 ou 5 heures. La migraine disparut pendant quelque temps mais revint légèrement quelques heures plus tard.

Obs. 24. — Enchifrènement, laryngite. — Giquel (de Vannes): *Semaine médicale* 1889, p. 58.

Chez un sujet nerveux, herpétique, atteint de rhumatisme mono-articulaire siégeant à l'épaule droite, l'administration de un gramme d'antipyrine fut suivie au bout de dix minutes des accidents suivants : Démangeaisons très vives au bord libre des gencives. Quelques instants après commencent des éternuements qui durent un quart d'heure presque sans interruption, puis le larynx se prend. Une sensation de picotement au niveau du cartilage thyroïde provoque la toux et la voix s'altère. Elle devient rauque, grave et lorsque le malade fait un effort plus grand pour émettre des sons, un cri aigu s'échappe pour être remplacé presque aussitôt par la voix rauque. Pendant ce temps, les éternuements ont fait place à de l'enchifrènement; les tempes battent, la tête est douloureuse.

A mesure que se produisent ces différents symptômes, le malade s'aperçoit que son épaule devient plus libre, il la remue sans souffrir. Puis progressivement les phénomènes très pénibles ci-dessus énumérés se calment et l'épaule redevient raide et endolorie. Quinze heures après l'administration de l'antipyrine, il ne restait qu'un peu de raucité de la voix.

Le lendemain, l'antipyrine est reprise à la dose de 0 gr. 25; dix minutes après, les mêmes symptômes se renouvellent dans le même ordre que la veille, mais avec une intensité moindre.

Obs. 25. — Albuminurie due à l'antipyrine. *Bulletin médical*, 14 octobre 1891.

M. L. Thompson, dans le *Virginia medical Monthly*, appelle l'attention sur un cas d'albuminurie provoqué par l'emploi de l'antipyrine.

Il s'agit d'un tabétique chez lequel se montra tout à coup un précipité d'albumine dans les urines avec de l'œdème des extrémités

inférieures et des paupières. On ne trouvait aucune cause capable d'expliquer cette albuminurie, mais ayant appris que depuis longtemps déjà ce malade prenait chaque nuit une forte dose d'antipyrine, dans le but de combattre ses douleurs qui étaient très vives, M. Thompson se demanda si l'albuminurie ne serait pas dans ce cas une albuminurie toxique, provoquée par l'élimination de l'antipyrine.

Dans le but d'éclaircir cette question, il fit le dosage de l'albumine deux fois par jour, matin et soir, et constata que l'albumine était beaucoup plus abondante dans l'urine de la nuit, au moment où l'élimination de l'antipyrine était à son maximum; qu'au contraire, le soir, l'albumine était beaucoup moins abondante, que parfois même elle n'existait pas. Se basant sur cette constatation, M. Thompson fit cesser l'usage de l'antipyrine; bientôt l'albuminurie cessa complètement et l'œdème disparut.

Il s'agissait donc bien d'une albuminurie antipyrinique.

Obs. 26. — Biggs: A case of poisoning by antipyrin. N. York med. Journ., p. 35, 10 janv. 1891.

Un homme de 35 ans, habitué à l'antipyrine pour des migraines, prend en 30 heures 60 grains (environ 3 grammes) de ce médicament. Au moment où il cesse la médication, il remarque la teinte foncée de son urine. L'urine a en effet la coloration olivâtre que donne l'acide phénique, on y trouve un peu d'albumine, des globules rouges et de nombreux cylindres hyalins, tout cela pendant 48 heures. Pas d'autre accident.

Quelques mois avant, un médecin avait examiné l'urine sans y rien découvrir d'anormal.

Obs. 27. — Roulin: Accidents fébriles dus à l'antipyrine. Bullet. et mém. Soc. med. prat., Paris, 1888, p. 478.

Chez une malade ayant une névralgie faciale, j'ai administré en quatre doses, à une heure d'intervalle, deux grammes d'antipyrine. Immédiatement après la dernière prise, des accidents fébriles violents se déclarent: frissons, claquements de dents, délire, vomissements, suppression des urines, température 39° 3. Le lendemain l'urine était encore très diminuée et sa composition différait de l'urine normale par l'absence de leucomaines, le chiffre élevé de l'urée et la présence de débris de tubuli. Je

crois qu'on pourrait peut-être expliquer ces accidents par la résorption dans le sang des matières septiques de l'urine.

Toutes les observations suivantes se rapportent à des cas d'antipyrinisme grave.

Obs. 28. — Pribram : Prager med. Woch., 1884.

Un tuberculeux à la période ultime prend 4 gr. d'antipyrine. La température s'abaisse à 35°,3.

Accidents de collapsus. Six heures après, la température est revenue à son point de départ et le collapsus disparaît.

Le malade succombe trois jours après aux progrès de sa phtisie.

Obs. 29. — Strauss : Berl. Klin. Woch., 1884.

Homme de 40 ans, atteint de dothientérie. Sous l'influence de 1 gr. 50 d'antipyrine pris en trois heures et pendant deux jours, le pouls devient petit et intermittent, la voix faible; le malade éprouve des nausées, du refroidissement des extrémités. Le surlendemain le collapsus reparaît, mais cette fois sans antipyrine. Guérison.

Obs. 30. — Gœtze : Berlin. Klin. Woch., 1884.

Jeune homme atteint d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, absorbe en trois heures 5 grammes d'antipyrine. La température est abaissée en cinq heures à 36°. Elle s'y maintient une demi-journée et revient au point de départ à 40°3. Pendant cette oscillation, le malade est pris de frissons, il devient cyanosé, les extrémités sont froides; le pouls est petit, à peine sensible à la radiale. Le jour suivant, la même dose, diminuée de 1 gr., produit le même effet; guérison.

Obs. 31. — Jeune homme de 12 ans 1/2, atteint d'érysipèle de la face, prend 2 gr. 50 d'antipyrine en trois heures. L'abaissement de la température de 4°8 s'accompagne de symptômes très prononcés de collapsus. Guérison.

Obs. 32. — Huchard : Société de therap., 24 déc. 1884.

Enfant de 7 ans. Fièvre typhoïde. Cinq heures après l'administration de 0,80 gr. d'antipyrine, l'enfant fut pris de sueurs extrêmement abondantes, son visage était ruisselant. En même

Gourin. — 5.

temps, la température du corps se refroidit considérablement. La peau était froide, presque glacée. Les lèvres bleues, les gencives et la muqueuse buccale présentaient un refroidissement des plus marqués. La malade se trouve alors plongée dans une sorte de coma, d'où il était presque impossible de la tirer. Guérison.

Obs. 33. — Enfant de 2 ans 1/2. Granulie très probable. L'enfant a bien toléré le médicament, mais elle a eu quelques sueurs froides et a claqué des dents pendant 10 minutes environ, une heure après l'absorption de 0,40 gr. d'antipyrine.

Obs. 34. — Demme : Centralbl. f. gesam. Ther. 1884.

Enfant de 2 ans 1/2, atteint de dothiementérie, tombe dans le collapsus après avoir pris 0,75 centigr. d'antipyrine. La température était tombée de 37° à 34°8. Guérison.

Obs. 35. — Debove : Thèse de Denux, Paris 1884.

Chez une tuberculeuse, 0,50 centig. d'antipyrine ont suffi pour produire des phénomènes de collapsus. Guérison. (Voir obs. 7.)

Obs. 36. — May : Deutsche méd. Woch. 1884.

Jeune homme de 25 ans, atteint de pneumonie croupale, prend 4 gr. d'antipyrine en 3 heures. La température s'abaisse à 35°6. On voit apparaître des phénomènes de collapsus, du refroidissement des extrémités, des sueurs profuses; la réaction s'obtient difficilement. Guérison.

Obs. 37. — Schultz : Deutsch. méd. Woch., 1884.

Chez deux femmes, l'une de 21 ans, l'autre de 27, atteintes de dothiementérie, 4 grammes d'antipyrine en 2 heures produisirent le collapsus. La température était tombée à 35°. Guérison.

Obs. 38. — Mason : The Boston med. and. surg. journal, 1885.

Six malades, une heure après avoir absorbé 1 gr. 80 d'antipyrine, présentent des symptômes de collapsus; chez l'un d'eux le pouls disparaît, il survient de la cyanose, de la dyspnée et du refroidissement des extrémités. Tous revinrent momentanément à la santé, mais

trois succombèrent à une période peu éloignée. Tous ces malades étaient déjà très débilités par la continuité de la fièvre.

Obs. 39. — Humbert-Mollière : Société des Sc. méd. de Lyon, avril 1885.

Vieille femme tuberculeuse chez qui l'antipyrine a été nuisible, car si la température s'était abaissée, les forces de la malade avaient aussi baissé au point de tomber dans un dangereux collapsus.

Obs. 40. — Dumolard : Lyon médical, 1885, p. 339.

« Quand je songe qu'avec moins de deux grammes par jour, j'ai eu du collapsus avec cyanose et algidité, je me demande... »

Obs. 41. — Jaccoud : Académie de médecine, 27 oct. 1885.

A vu survenir un collapsus après deux grammes. Il a connaissance d'un cas de collapsus très grave à la suite de cinquante centigrammes. « Mon chef de clinique, M. Netter, m'a communiqué un fait semblable chez un phthisique à la suite de moins d'un gramme. »

Obs. 42. — Favre : Thèse de Lyon 1885, p. 24.

Tuberculeux. Après l'ingestion de la première dose d'antipyrine (1 gr. 50), le malade a eu quelques nausées, des frissons, une sensation de froid intense aux pieds. Trois jours après, l'antipyrine, administrée à la dose de 4 gr., produit une tendance au collapsus le lendemain matin, et de plus, est suivie de nausées, de sueurs abondantes, limitées à la partie supérieure du corps. L'hypothermie 35°5 dura deux heures.

Obs. 43. — Boldt, cité par Draper, a observé dans deux cas de septicémie puerpérale, à la suite de l'administration du médicament, une prostration très marquée, demi-comateuse, avec des symptômes ressemblant à ceux de l'empoisonnement phéniqué.

Obs. 44. — Dr Bouveret a signalé un cas de mort subite dans une pneumonie, à la suite de l'administration de l'antipyrine.

Obs. 45. — Denotovich : Thèse de Paris, 1886.

Nous avons pu voir dans le service de M. Dreyfus-Brissac une malade tomber dans le collapsus, après l'administration de 4 gr. d'antipyrine, et n'en ressortir que deux heures après.

Obs. 46. — Demieuville : Société Vaudoise de médecine, 10 oct. 1885.

A observé un cas de collapsus grave suivi d'un état comateux qui dura trois jours, chez un malade qui avait pris 3 gr. d'antipyrine en deux fois dans l'espace de deux heures.

Obs. 47. — Suchard (Id.).

A vu un collapsus suivi de mort chez une phthisique atteinte de pleurésie, qui avait pris pendant la nuit la moitié d'une potion contenant 1 gr. 50 d'antipyrine.

Obs. 48. — Barrs : The Lancet, 28 fév. 1885.

Une femme de 35 ans est apportée à l'hôpital, malade depuis six semaines à la suite d'une fausse couche. On constate un état infectieux, sorte de fièvre puerpérale subaiguë avec douleurs abdominales, vomissements et diarrhée, affaiblissement général très marqué. Le jour de l'entrée, la température atteint 39°,4; on administre du sulfate de quinine sans résultat appréciable.

Deux jours après. T. 30°,6, pouls 132, resp. 36; on administre, à 3 heures de l'après-midi, 2 grammes d'antipyrine et, trois heures plus tard, une dose de 1 gramme.

A 11 heures du soir la température est tombée à 37°, mais le pouls reste à 132; la malade a toute sa connaissance. Pendant la nuit elle ne dort pas; elle est prise de vomissements, de diarrhée, puis de sueurs profuses et une pâleur extrême envahit les téguments. Peu à peu la malade tombe dans l'état léthargique et meurt 32 heures après l'administration du médicament, sans avoir repris possession d'elle-même.

A l'autopsie: rate tuméfiée avec infarctus volumineux, quelques petits infarctus dans les reins.

L'auteur n'hésite pas à attribuer la mort au collapsus causé par l'antipyrine.

Obs. 49. — Israel : Thèse de Groth. Lyon, 1886.

Garçon de 13 ans atteint de fièvre typhoïde grave, qui absorbe 48 grammes d'antipyrine en 11 jours. Au commencement de la quatrième semaine surviennent des phénomènes convulsifs et tétaniformes. Le malade succombe et on trouve à l'autopsie des lésions rénales qui expliquent suffisamment les phénomènes convulsifs que l'auteur n'hésite pas à rattacher à l'urémie au lieu de les mettre sur le compte de l'antipyrine.

Obs. 50. — Lutaud : Journal de médecine de Paris, 1887, n° 22.

Rapporte l'observation d'une jeune femme enceinte de 7 mois 1/2 et atteinte de fièvre typhoïde sans complication jusqu'au jour où la température devint brusquement hyperpyrétique : à 10 heures du soir 42°, et le lendemain à midi 42°9. A midi et demi on donna une première dose d'antipyrine de 0,50 centigr. et une seconde dosé également de 0,50 centigr. à 3 heures 1/2. Or, à 4 heures 1/2 le thermomètre était descendu à 37°9 et à 5 heures à 35°5. Un traitement excitant fut aussitôt institué. Néanmoins, malgré le réchauffement artificiel, des boissons alcooliques et du thé (dont l'administration était d'ailleurs gênée par les vomissements), la malade, à 9 heures 1/2, n'avait que 35° et 34°5 à minuit. Elle était cyanosée ; l'ouïe très dure, la parole hésitante et le corps tout à fait inerte. Le lendemain la température remonta à 38°3.

Obs. 51. — Hays : New-York med. J. 1887, XLV, p. 100.

A observé deux cas de collapsus grave au cours de la fièvre typhoïde chez des enfants de 8 à 10 ans, auxquels on donnait 10 grains (0,50 gr.) d'antipyrine toutes les 3 ou 5 heures.

Obs. 52. — Chéron : Société médico-pratique, 9 mai 1887.

Prescrivit à une jeune femme enceinte de 7 mois 1/2, atteinte de fièvre typhoïde avec hyperthermie, 1 gramme d'antipyrine dans les conditions suivantes :

La température étant le matin de 49°, la malade prit 0,50 centigr. d'antipyrine, et cinq heures après une nouvelle dose de 0,50 centigr.

Le soir la température était de 37°9 à 4 h. 30 ; de 35°5 à 7 h. et de 34°3 à minuit. La malade était alors dans le collapsus. Des stimulants furent administrés et la malade guérit.

Obs. 53. — Guttman : Therap. Monat. juin 1887, p. 214.

Un malade, atteint de rhumatisme articulaire aigu avec température très élevée, prend pendant deux jours 2 gr. d'antipyrine et la fièvre tombe. Cinq jours plus tard, on en prescrit 1 gr. et quelques minutes après l'ingestion du médicament, le malade est couvert de sueurs ; il éprouve une vive angoisse précordiale, avec palpitations violentes, cyanose de la face, etc. Une demi-heure après ces accidents disparaissent par l'application de sinapismes sur les jambes et de glace sur la région précordiale.

Obs. 54. — Une jeune fille se plaint de céphalalgie intense et persistante. Elle prend 1 gr. d'antipyrine. Cinq minutes après : sensation de chaleur, de prurit généralisé, éruption d'urticaire sur la face ; palpitations de cœur, amaurose subite pendant une minute. Au bout d'une heure, rougeur et tuméfaction de la face, œdème des paupières et des mains. Trois jours après tous les accidents ont disparu.

Obs. 55. — Weil et Chabannes : Société des sciences médicales de Lyon, Bulletin médical, 4 déc. 1887.

Un homme, dans une rechute de fièvre typhoïde, est pris d'une dépression subite des forces, de tremblement, d'accès épileptiques, de collapsus avec ralentissement du pouls. A l'autopsie on ne trouve aucune des lésions habituelles en pareil cas, ni myocardite, ni néphrite, etc., il n'y a qu'une congestion intense de tous les viscères.

Ce malade, lors de sa première atteinte, a pris, en 13 jours, 38 gr. d'antipyrine, sa maladie a été très bénigne. Dans sa rechute survenue au septième jour, il prit en 7 jours 25 gr. du même médicament, et c'est alors qu'il présenta ces phénomènes signalés plus haut, précédés de convulsions épileptiformes. Les auteurs se demandent si l'antipyrine n'est pas à incriminer dans ce cas particulier.

Obs. 56. — Müller : Corresp. Blatt. f. Schweizer Aerzte, n° 22, p. 681. 15 nov. 1888.

Müller rapporte un cas d'effet paradoxal de l'antipyrine. Il s'agit d'une fillette de 10 ans atteinte de rhumatisme articulaire aigu contre

lequel 66 grammes de salicylate de soude s'étaient montrés impuissants. Il prescrivit alors de l'antipyrine par prises de 0 gr. 75 qui fut pleinement efficace, mais chaque prise de médicament fut suivie des accidents suivants : nausées, étourdissements, chaleur à la tête, douleurs mordicantes partant de la poitrine deux minutes après l'ingestion de l'antipyrine et se répandant dans tout le corps; oppression, violent frisson avec cyanose de la face, injection et saillie des yeux; élévation considérable de la température, perte de connaissance, extrême fréquence du pouls, état stertoreux. Retour graduel de la connaissance avec soif inextinguible, vomissement de toutes les boissons prises, diarrhée extrêmement fétide; vives douleurs dans la poitrine qui persistent plusieurs heures; dilatation aiguë du cœur. Pas d'exanthème.

Obs. 57. — Rapin : Revue médicale Suisse romande. VIII. 687. nov. 1888.

Fille âgée de 28 ans, atteinte de sciatique et ayant déjà, sans inconvénient, pris quatre fois, à intervalle de quelques jours, un gramme d'antipyrine. Le jour où elle reprit ce médicament à la même dose, elle ressentit immédiatement une vive brûlure dans l'estomac, fut prise de vomissements et tomba dans un collapsus tel qu'on la crut morte. Le pouls était petit et rapide; la cyanose, d'abord limitée aux lèvres, s'étendit aux joues et toute la surface du corps devint le siège d'une éruption avec vives démangeaisons. Le lendemain tout était rentré dans l'ordre.

Rapin s'est assuré sur lui-même et sur d'autres malades de la pureté de cette antipyrine.

Obs. 58. — Peter : Bulletin médical, 25 avril 1888.

Je trouve dans le travail intéressant de M. le D^r Humbert-Mollière (Eau froide et antipyrine, 1888) :

Un typhique de 52 ans, dont la profession faisait supposer l'alcoolisme (qui fut pourtant nié par le malade et sa famille) prend pendant quinze jours de l'antipyrine en ville. Il a des épistaxis qui cessent avec l'usage du médicament et il succombe finalement avec du purpura cachectique et dans l'adynamie. Dans ce cas, dit M. Humbert-Mollière, l'antipyrine semble avoir déterminé nettement des phénomènes hémorrhagiques.

Obs. 59. — Une femme de 25 ans, entrée à l'hôpital au cinquième jour d'une fièvre typhoïde, succombe au quatorzième après avoir pris de l'antipyrine; elle présente des phénomènes d'intoxication analogues à ceux de l'éclampsie. La malade, dit l'auteur, succomba à une intoxication ressemblant à l'urémie. Toutefois l'altération du rein était insignifiante, et cette forme d'intoxication si singulière, il n'est pas irrationnel de la rapporter à des phénomènes d'accumulation du médicament.

Obs. 60. — Wingrave : *Lancet* London, 1889, II, p. 313.

Jeune dame de 22 ans, atteinte d'ovarite chronique avec dysménorrhée, prend 1 grain (0,05 centigr.) d'antipyrine pour calmer ses douleurs. 10 minutes après, sensation de pesanteur dans le thorax, de suffocation, difficulté de la respiration, et en même temps impuissance du côté gauche (le côté droit est légèrement atteint). En quelques minutes, rougeur généralisée à tout le corps, avec vives démangeaisons et picotements. Bientôt commencement de collapsus avec sueurs froides profuses et vomissements. Dix minutes après, sous l'influence des stimulants, disparition des symptômes et guérison.

Obs. 61. — Mortruf : *Méd. News* ; Phila. 1889, p. 461.

Rapporte le cas d'une femme hystérique chez laquelle 15 grains (0,75 centig.) d'antipyrine ont déterminé : des éternuements, de la diarrhée, une syncope de 30 minutes, des vomissements, de la prostration.

Obs. 62. — Huchard : *Revue de clinique et thérap.*, 24 janvier 1889.

Une femme, atteinte de douleurs dysménorrhéiques très vives, prend 1 gr. d'antipyrine. Les menstrues s'arrêtent brusquement, puis la malade est prise d'un frisson intense avec claquements de dents, de refroidissement avec état cyanique des extrémités et de la face, de lipothymies et de syncopes répétées.

Le visage devint rouge et vultueux, le pouls petit et misérable, et la malade se plaignit d'une céphalalgie intense. Ces accidents durèrent une demi-heure.

Obs. 63. — Salinger : Am. J. M. Sc. Phil. 1890, p. 489.

M^{me} X., âgée de 53 ans, néphrite interstitielle, tombe dans un état comateux après absorption de 0,25 centigr. d'antipyrine (Voir Observ. 18).

Obs. 64. — Young : Méd. Rec. N.-York, 1890, XXXVII, p. 409.

A la suite de l'administration de 0,30 centigr. d'antipyrine, un homme de 43 ans se plaignit de constriction pharyngée, d'angoisse présternale et de dyspnée. Pendant vingt minutes, ces symptômes augmentèrent d'intensité, puis le malade éprouva des douleurs dans les bras, le cou et les épaules, des troubles visuels, du vertige et des nausées. Immédiatement, Young lui prescrivit des stimulants : les douleurs diminuèrent, le pouls et le cœur reprirent leur rythme, et on observa une éruption ortiée qui persista pendant trois heures sur la totalité du corps.

Obs. 65. — Watkins : N. York. M. J. 1891, p. 314.

Une femme d'environ 30 ans, 10 minutes après avoir absorbé 21 grains (1 gr. 25) d'antipyrine, devint faible et tomba dans un état comateux. La face était cyanosée ; le pouls était imperceptible et le cœur semblait avoir cessé de battre. La prostration était très grande et bientôt une éruption de vésicules blanches semblables à de la varicelle apparut sur tout le corps. Les accidents ultérieurs durèrent deux mois, pendant lesquels elle souffrit de palpitations, eut de nouvelles poussées d'éruption et de la faiblesse du sterno-cleido-mastoïdien.

Obs. 66. — Cerné : Bulletin médical, 30 juillet 1893.

Une fillette de 11 ans, atteinte d'une arthrite purulente du genou, chez laquelle M. Cerné avait dû faire une arthrotomie, et dont l'état restait mauvais, prend, dans la journée du 6 mai, 2 gr 50 d'antipyrine, soit 40 centigr. toutes les quatre heures. La température était alors à 39° le soir.

Le 7 au matin, la température tombait à 36°,9, le soir à 36°,5, et le 8 au matin 37°,2. En même temps l'enfant avait quelques vomissements, des épistaxis, un pouls misérable sans avoir une fréquence plus grande. Les conjonctives et la peau prenaient une teinte ictérique marquée. Le 8 l'antipyrine est suspendue et on

donne de la caféine. La température était le 8 au soir à 37°,8, le 9 à 37°,8 le matin, 37°,6 le soir. Les jours suivants, elle remontait à 38°,5 le matin et 39°,5 le soir, comme avant l'administration de l'antipyrine.

Les symptômes s'améliorent peu à peu et l'enfant était guérie au bout d'un mois.

Pour M. Cerné c'est bien l'antipyrine qui a été cause des accidents.

Obs. 67. — Guttman : Annales de Médecine, 9 août 1893.

Un homme fut transporté à l'hôpital Moabit dans un état de profond collapsus. Le malade avait les extrémités froides, des crampes des mollets. Il vomissait. Sa voix était enrouée, ses yeux cernés ; le pouls était imperceptible ; T. 34° 5.

Guttman crut d'abord à une attaque de choléra, diagnostic qu'il fallut rejeter, le malade n'ayant pas de diarrhée. En poursuivant l'examen du patient, on découvrit, sur la poitrine et le ventre, un exanthème constitué par des taches miliaires, d'un rose foncé, à peine proéminentes, à bords nettement dessinés. Le malade ne parvenait à ouvrir les yeux que lentement et avec peine. Il se plaignait de violents maux de tête, de bourdonnements d'oreille ; par moments il lui semblait avoir devant les yeux un voile impénétrable. D'autres fois, il voyait les objets en double et en triple et renversés. Le malade racontait en outre que sa langue lui paraissait lourde comme du plomb, et qu'il n'avait plus la sensation de ses doigts et de ses orteils.

On soupçonna un empoisonnement. Or, on apprit de la bouche du malade que celui-ci était, depuis des années, en proie à de violents maux de tête, contre lesquels il avait employé infructueusement toutes sortes de remèdes. Du 1^{er} au 3 septembre, il avait pris en trois fois, 3 gr. de phénacétine, mais ce n'est qu'après avoir ensuite absorbé 1 gr. d'antipyrine qu'il avait éprouvé du soulagement. Déjà après cette première prise d'antipyrine, il avait ressenti un peu de vertige et une certaine gêne de la vue. Il avait continué de prendre de l'antipyrine à raison de deux prises quotidiennes de 1 gr. La gêne de la vue dégénéra en amaurose, et la sensation de vertige alla en s'accroissant.

Le malade avait absorbé en tout 10 gr. d'antipyrine, lorsqu'il fut trouvé dans l'état ci-dessus décrit. On eut recours à différents excitants, à la suite de quoi il s'est rétabli promptement.

Conclusions

L'antipyrine peut déterminer des accidents légers ou graves.

Il n'y a aucun rapport entre la gravité des accidents et les doses d'antipyrine.

Les accidents légers consistent en des érythèmes plus ou moins intenses de la peau ou des muqueuses.

Cet antipyrinisme bénin paraît être sous la dépendance d'une idiosyncrasie des sujets et des propriétés vaso-dilatatrices de l'antipyrine.

Les accidents graves qui consistent en un ensemble des troubles circulatoires, thermiques, nerveux, digestifs se rencontrent surtout chez les personnes atteintes d'une maladie infectieuse fébrile ou d'une affection chronique des reins, du poumon ou du cœur.

Ces affections commandent donc la plus grande réserve dans le traitement par l'antipyrine.

La suppression de l'antipyrine s'impose dès qu'apparaît le moindre accident.

Vu par le Président de la Thèse,
DEBOVE.

Vu :
Le Doyen
D^r BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer .
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

Index Bibliographique

- Alexander. — Breslauer aerztl. Zeitsch. n° 11, 1884.
Annales de médecine. — 14, 21, 28 juin, 9 août 1893.
Arduin. — Thèse de Paris, 1885.
Barber. — Med. Rec. N. Y., 1888, XXXIII, p. 14.
B. (H). — Med. Rec. N. Y., 1889, XXXVI, p. 431.
Barié. — France médicale, 8 déc. 1885.
Barrs. — Lancet London, 1885, p. 382.
Bernouilli. — Corresp. Bl. de Schweizer Aerzte, 1887, n° 18.
Bielschowski. — Breslauer aerzt. Zeitsch. 1884, n° 11.
Blomfield. — The Practitioner, avril 1886.
Biggs. — N.-York Med. J., 1891, LIII, 35.
Bourns. — Brit. M. J., London, 1889, II, 819.
Bovet. — Bulletin Soc. med. prat., Paris, 1888, p. 271.
Brandenberg. — Corresp. Bl. de Schw. Aerzte, 1888, p. 611.
Cahn. — Berlin Klin. Woch., n° 36, p. 570.
Capitan et Gley. — Société de biologie. Paris, nov. 1887.
Caravias. — Thèse de Paris, 1887.
Casimir. — Thèse de Lyon, 1886.
Cattani. — Gior. ital. d. mal. ven. Milano, 1886, XXVII, p. 129.
Cerné. — Bulletin médical, 30 juillet 1893.
Clément. — Lyon médical 1886, p. 567.
Combemale. — Bulletin med. du Nord, Lille 1891, XXX, p. 304.
Debove. — Thèse de Denux, Paris 1884.
Demme. — Centralbl. f. gesamm. Ther. 1885.
Denux. — Thèse de Paris 1884.
Drapper. — Boston med. and surg. Journ., p. 395, 1885.
Duffus. — Brit. med. J. London 1890, p. 733.
Dujardin-Beaumetz. — Bulletin de therap. juillet, août 1885.
Dumolard. — Lyon médical, p. 339, 1887.

- Egan. — N. York Rec. 20 oct. 1888.
Eloy. — Revue de clin. et therap. 1^{er} mars 1888.
Ernst. — Centrabl. fur Klin. Med. N° 33, 1884.
Falk Edm. — Therap. Monatsh. févr. et mars 1890.
Falkenheim. — Berlin Klin. Woch. 1884, N° 24.
Favre. — Thèse de Lyon 1885.
Fournier (H.). — Journal des mal. cut. et syph. Paris 1892, p. 488.
Freudenberg. — Centr. Bl. f. Klin. Med. 4 février 1893,
Frankel. — Deutsch. med. Woch. 1886, p. 751.
Geier. — Deutsch. med. Woch. 1884, N° 45, p. 728.
Gliazteïn. — Meditsina St-Pétersbourg 1891, p. 405.
Gœtze. — Berlin Klin. Woch. 1885, N° 10, p. 145.
Grancher. — Bulletin médical, 8 avril 1891.
Grandclément. — Lyon médical, 1889, LX, p. 414.
Groth. — Thèse de Lyon, 1886.
Guttmann. — Ther. Monat., 1887, p. 214.
Hardy. — Académie de médecine, 21 févr. 1888.
Hayem. — Revue Sc. med. Années 1885-92.
Hays (G. D.). — N.-York med. J. 1887, XLV, p. 100.
Hays (J. M.). — N.-York med. Rec., 1887, XXXII, p. 486.
Hoffer. — Wienes med. Woch., 1884, n° 47.
Huchard. — Soc. therap., 24 déc. 1884.
Revue clin. et thér., 24 janv. 1889.
Jaccoud. — Bulletin Académie de médecine, 27 oct. 1885.
Jennings. — Lancet London, 1887, I., p. 364.
Laache. — Centralbl. f. Klin. med. 1886, n° 32.
Laborde. — Académie de médecine, 21 février 1888.
Lejeune. — Thèse de Bordeaux, 1887.
Lemonnier. — Ann. de derm. et syph., Paris, 1892, p. 734.
Lépine. — Semaine médicale 1889, p. 57.
Leroux. — Revue des maladies de l'enfance, juin et août 1891.
Lutaud. — Journal de médecine de Paris 1887, n° 22.
Macdonald. — Brit. med. J. London 1888, I, p. 296.
Martino. — Boll. sc. med. di Siena 1887, V, p. 114.
Mason. — The Boston med. and. surg. Journal 1885.
May. — Deutsche med. Woch. 1884, n° 24.
Mazzotti. — Gior. de mal. ven. Milano 1888, XXIX, p. 210.
Mitchell. — Therapeutic Gazette 1885, n° 3, p. 176.
Muller. — Corr. Bl f, Schweiz Aerzte 1888, XVIII, p. 681.
Niepce. — Revue hebdom. de therap. 1885, n° 1, p. 1.

- Nortrup. — Med. News, Phila. 1889, p. 461.
Norton. — Med. News, Phila. 1889, p. 587.
Ogilvey. — Brit. med. J. 14 janvier 1888.
Perret & Devic. — Province médicale, Lyon 1889, p. 301.
Perret & Givre. — Lyon médical, 1891, p. 177.
Peter. — Bulletin médical, 25 avril 1888.
Petrini. — Ann. de dermat. et syph. Paris 1892, p. 170.
Porter. — Therap. Gazette, 15 août 1887.
Pribram. — Prager med. Woch., n° 40, 1884; n° 36, 1887.
Pusinelli. — Deutsch. med. Woch., 1885, n° 10 et 11.
Raoult. — Progrès médical, 26 mai 1888, p. 412.
Rapin. — Revue med. de la Suisse Rom., Genève, 1888, p. 687.
Rondot. — L'antipyrine, Bordeaux, 1892.
Ross. — Med. News. Philad., 1888, p. 645.
Roulin. — Bulletin Soc. méd. prat., Paris, 1888, p. 478.
Salinger. — Am. J. M. Sc., Phil., 1890, p. 489.
Sara Welt. — Arch. f. Klin. Med. 1885, XXXIV, p. 81.
Schultz. — Deuts. med. Woch., 1884.
Secretan. — Rev. med. Suisse romande, nov. 1884.
Sée. — Académie de médecine, 14 et 21 fév. 1888.
Short. — Brit. med. J. London, 1892, p. 1253.
Soulié. — Traité de Thérapeutique.
Strauss. — Berlin. Klin. Woch., 1885, n° 33.
Sturge. — Brit. med. J. London, 1888, I, p. 243.
Taylor. — Brit. med. J. London, 1888, I, p. 695.
Tuczek. — Berlin. Klin. Woch., 1889, p. 373.
Veiel. — Arch. f. Dermat. und Syph., Wien, 1891, XXIII, p. 33.
Verneuil. — Bull. de l'Académie de médecine 1891, XXVI, p. 602.
Watkins (W). — Lancet London, 1889, II p. 903.
Watkins. — N.-York med. J. 1891, p. 314.
Wingrave. — Lancet, London, 1889, II, p. 313.
Young. — Med. Rec. N. Y. 1890, XXXVII, p. 409.

